

Aus dem Pathologischen Institut des
Städtischen Krankenhauses Berlin-Moabit
Dirig. Arzt: Professor Dr. med. Karlferdinand Kloos

Die neue Einteilung der Leberzirrhosen
nach dem 5. Panamerikanischen Kongress
für Gastroenterologie in Havanna
und ihre Anwendung (am Beispiel der
Analyse von Obduktionen in einer
öffentlichen Krankenanstalt)

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

1964

vorgelegt von
Wolfgang Busch
aus Berlin

Aus dem Pathologischen Institut des Städtischen Krankenhauses

Berlin - Moabit

Dirig. Arzt: Professor Dr. med. Karlferdinand Kloos

DIE NEUE EINTEILUNG DER LEBERZIRRHOSEN NACH
DEM 5. PANAMERIKANISCHEN KONGRESS FÜR GA-
STROENTEROLOGIE IN HAVANNA UND IHRE ANWEN-
DUNG (AM BEISPIEL DER ANALYSE VON OBDUKTIO-
NEN IN EINER ÖFFENTLICHEN KRANKENANSTALT)

INAUGURAL - DISSERTATION

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Wolfgang Busch

aus Berlin

Dekan: Professor Dr. med. Hugo Gasteiger
Referent: Professor Dr. med. Karlferdinand Kloos
Korreferent: Professor Dr. med. Wilhelm Maßhoff



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin.

Promoviert am: 11. 6. 64

INHALTSVERZEICHNIS

	<u>Seite</u>
A) Die Einteilungsprinzipien der Leberzirrhosen im Wandel der Zeiten	7
B) 1. Die Empfehlungen des 5. Panamerikanischen Kongresses für Gastroenterologie	12
a) Morphologische Klassifizierung	13
aa) portale Zirrhose	13
bb) postnekrotische Zirrhose	14
cc) biliäre Zirrhose	16
b) Die morphogenetische Ableitung der drei Zirrhoseformen	17
aa) Morphogenese der portalen Zirrhose	18
bb) Morphogenese der postnekrotischen Zirrhose	20
cc) Morphogenese der biliären Zirrhose	21
c) Ätiologische Klassifizierung	23
d) Funktionell-klinische Klassifizierung	25
2. Drei Beispiele für den Aufbau der Diagnose spe- zieller Zirrhoseformen aus Anamnese, klinischer Symptomatik und Morphologie	27
Fall 1: portale Zirrhose	27
Fall 2: postnekrotische Zirrhose	30
Fall 3: biliäre Zirrhose	32
3. Morphologische Gliederung der im Pathologischen Institut des städtischen Krankenhauses Moabit in den Jahren 1959-1961 obduzierten Todesfälle mit Leberzirrhose nach den Vorschlägen von Havanna	34
4. Ergänzungen zu der in Havanna vorgeschlagenen morphologischen Dreiteilung der Leberzirrhosen	35
5. Charakterisierung der in Havanna vorgeschlagenen Zirrhose-Hauptformen durch Ätiologie und klinische Symptomatik unter dem besonderen Gesichtspunkt der Prognosestellung	43
a) Zuordnung bestimmter ätiologischer Faktoren zu den einzelnen Zirrhoseformen	43
b) Die drei Zirrhose-Hauptformen und ihre spe- zielle klinische Symptomatik	48

c) Beurteilung der Todesursachen bei den drei Zirrhose-Hauptformen unter Berücksichtigung der für sie charakteristischen klinischen Symptomatik	52
d) Die Progressivität der einzelnen Zirrhoseformen, abgeleitet aus der Krankheitsdauer und der Schwere des zur Ausbildung gelangenden Krankheitsbil- des	55
e) Die "Cirrhosis carcinomatosa" und deren Auftre- ten bei den einzelnen Zirrhoseformen	57
6. Diskussion	59
C) Zusammenfassung	66
Literaturverzeichnis	68

Verzeichnis der Fotografien, Abbildungen und Tabellen

Seite

I. Fotografien

Foto 1 :	Portale Zirrhose	29
" 2 :	Postnekrotische Zirrhose	31
" 3 :	Biliäre Zirrhose	33
" 4 :	Endform einer Zirrhose	36
" 5 :	Mischform einer Zirrhose	36

II. Abbildungen

Abbildung 1 :	Charakterisierung der portalen und post- nekrotischen Zirrhose durch ihre Ätiologie.	45
" 2 :	Zirrhoseform - klinische Symptomatik.	51
" 3 :	Coma hepaticum und intestinale Blutung als Todesursache bei den Leberzirrhosen.	54
" 4 :	Zirrhoseform - Todesursache.	54

III. Tabellen

Tabelle 1 :	Zahl der durchgeführten Obduktionen	34
" 2 :	Spezielle Aufgliederung unserer Leber- zirrhosen nach den Vorschlägen aus Ha- vanna.	38
" 3 :	Morphologische Untergruppen der post- nekrotischen Zirrhose	40
" 4 :	Morphologische Untergruppen der porta- len Zirrhose	42
" 5 :	Die morphologischen Untergruppen und ihre Ätiologie	42
" 6 :	Ätiologische Einteilung	44
" 7 :	Die Zirrhose-Hauptformen und ihre Ätiologie	45
" 8 :	Funktionell-klinische Einteilung der Ge- samt-Zirrhosen	49
" 9 :	Todesursachen	53
" 10 :	Krankheitsdauer bei den einzelnen Zirrhoseformen.	55

A) Die Einteilungsprinzipien der Leberzirrhosen im Wandel der Zeiten

Der Name "Zirrhose" geht auf den Pariser Hospitalarzt R. Th. H. LAENNEC zurück, der 1819 in seinem "Traité de l'auscultation médicale et des maladies des poumons et du coeur etc." die entsprechenden Leberveränderungen mit diesem Namen zu charakterisieren suchte. Er hatte damit eine nicht sehr prägnante Bezeichnung gewählt, bedeutet doch das griechische Wort "kirros" nur "blaß-gelb", kennzeichnet also eine recht nebensächliche, oft vermißte Eigenschaft einer einzelnen Zirrhoseform. Man möchte sich fast das Wort "skirros" = hart als Bezeichnung für die Leberzirrhose wünschen, das von dem Anfänger oft mit dem ähnlich klingenden "kirros" verwechselt wird. Die "Verhärtung" des Organs würde eher als die gelbe Farbe eine fast allen Arten der Leberzirrhose gemeinsame Veränderung kennzeichnen. So sind schon oft Vorschläge einer zutreffenderen Bezeichnung gemacht worden wie "Schrumpfleber", "Hepatopatia chronica" (GHON) oder "Leberfibrose" (HIMSWORTH), doch konnte sich keine gegen die alt eingebürgerte Bezeichnung der Leber-"Zirrhose" durchsetzen.

Schon lange vor der Namensgebung durch LAENNEC waren die charakteristischen Leberveränderungen und vor allem einzelne Symptome der Zirrhose bekannt und beschrieben worden, doch gelang es den Ärzten nie, die Vorstellungen über Ursache und Wirkung richtig zu verknüpfen. So war schon den Ärzten des Mittelalters die Erscheinung des Ascites bekannt. Sie deuteten sie als eine Fehlleitung der "dirigierenden Kräfte" der Leber für das Phlegma, eines der vier Kardinalsäfte, so daß es zu einer Ansammlung des wäßrigen Phlegmas in der Bauchhöhle käme. Nach ihren Vorstellungen sollte es im gesamten Organismus mit dem Blut nach oben in Lunge, Herz und andere Organe "dirigiert" werden. In einem anderen, doch nicht hauptsächlich für die Leberzirrhose charakteristischen Symptom, nämlich der Gelbsucht erkannte schon der Römer

GALENUS nur ein Krankheitssymptom und nicht eine selbständige Krankheit und bezog es auf ein Leberleiden (DIEPGEN).

Wie oben bereits erwähnt, waren vor LAENNEC nicht nur schon einzelne Symptome, sondern auch die morphologischen Veränderungen der Leberzirrhose bekannt. So gab MORGAGNI (1682-1771), der Chirurg aus Padua, in seiner Epistula xxxviii eine recht gute Beschreibung der zirrösen Leber. Ihm fiel bei Kranken mit Ascites eine verhärtete Leber und ein Milztumor auf. Die Oberfläche der Leber bezeichnet er ganz aus Höckerchen ("ex tuberculis") zusammengesetzt und sagt weiter: "id est glandulosis lobulis evidentissimis, evidentissime distinctis, nec tamen naturali maius". Andere Beschreibungen stammen von S. BROWN (1685), S. ANDRE (1788) und M. BAILLIE (1818).

Obwohl also bereits im Altertum und besonders im ausgehenden Mittelalter einzelne Symptome und morphologische Veränderungen bei Leberzirrhose bekannt waren, gelang es doch erst 1856 dem Pariser Pathologen CRUVEILHIER, die erste richtige formalgenetische Deutung der Leberzirrhose zu geben (KETTLER).

Seitdem CRUVEILHIER den richtigen Weg gewiesen hatte, ist das Wissen um die Leberzirrhose durch die medizinische Forschung auf allen Gebieten stark erweitert worden. Das Krankheitsbild wurde durch neue verschiedenartige diagnostische Methoden immer bunter und umfassender, so daß sich zwangsläufig die Forderung nach einer nosologisch ausgerichteten morphologischen Differenzierung der von LAENNEC lediglich als "Zirrhose" bezeichneten Leberveränderung ergab.

Es liegt in der Natur der sich langsam entwickelnden diagnostischen Möglichkeiten, daß man zunächst einzelne Formen der Leberzirrhose nach dem grobmorphologischen Erscheinungsbild der Leber unterschied. So soll TODD der erste gewesen sein, der die hypertrophische Form der atrophischen Form gegenüberstellte, die von LAENNEC 1819 beschrieben worden war und deshalb noch heute die Bezeichnung "klassische Laennec'sche Zirrhose" führt.

Im gleichen Sinne zu bewerten ist die 1875 von HANOT in die Literatur eingeführte "cirrhose hypertrophique avec ictère chronique", die als biliäre Zirrhose als besondere Form neben die atrophische und hypertrophische Zirrhose gestellt wurde.

Neben diesen grobmorphologischen Unterschieden wurden mit der Zeit immer feinere anatomische Merkmale zu rein beschreibenden Klassifikationen herangezogen, wie Größe der oberflächlichen Leberhöcker (granuläre, noduläre, grobknotige Zirrhose), Zahl der Lappen, die von der Höckerbildung befallen waren (monolobuläre, multilobuläre Zirrhose) oder die Ausdehnung des zirrhotischen Prozesses (kapsuläre, zentrale, periphere, periportale, diffuse Zirrhose).

Einteilungen der Zirrhose, die diese morphologischen Unterschiede berücksichtigen, konnten aber nur wenig befriedigen; - allein schon aus dem Grunde, weil diese Bilder oft nur verschiedene Stadien ein und desselben Prozesses darstellen, sich jedoch nicht verschiedenen Krankheitsbildern zuordnen lassen. Einen anderen Weg gingen deshalb schon recht früh andere Autoren, indem sie nach den klinischen Symptomen verschiedene Zirrhosearten unterschieden. Etwa um 1880 praktizierte NAUNYN folgende Einteilung, die ganz auf das Untersuchungsergebnis am Kranken fußte: Er unterschied zwei Hauptformen, nämlich die "gewöhnliche ascitische Form" und die "biliäre Form" mit primärem schweren Ikterus, sowie eine Nebenform, die "megalosplenische Form", bei der es zu den bekannten Erscheinungen des Banti-Syndroms kommt. Diesen schweren Formen stellte er die leichte Zirrhoseform gegenüber und betrachtete sie als Initialform.

Durch die sich mit der Zeit immer weiter differenzierende ätiologische Forschung eröffnete sich eine dritte Möglichkeit der Leberzirrhoseneinteilung. Nach der Art der Noxe unterschied man zunächst zwei große Gruppen, nämlich die toxische und die infektiöse Leberschädigung, wobei letztere nach der Art, nach der die Infektion zustande kam, in eine biliäre, aufsteigende Infektion und eine hämatogene Infektion weiter un-

terteilt wurde. Den Prototyp der toxischen Schädigung sah man als Folge des Alkoholabusus in der Laennec'schen atrophischen Zirrhose. Jedoch auch dann, wenn man, wie einzelne Autoren, die Fettzirrhose oder die Zirrhose bei Hämochromatose zu der Gruppe der toxischen Schädigung zählte, so blieben immer noch Formen übrig, die ätiologisch nicht einzuordnen waren, so etwa die Stauungszirrhose und die 1912 von WILSON beschriebene hepato-lenticuläre Degeneration. Abgesehen von den Einteilungsschwierigkeiten hinsichtlich der Zuordnung klinischer Erscheinungen zu bestimmten morphologischen Zirrhoseformen bleibt jedoch deren Ätiologie oft unbekannt oder zumindest recht zweifelhaft. Dennoch zieht KETTLER in seiner 1960 erschienenen Abhandlung über die Pathologie der Leber eine Einteilung nach der Genese jeder anderen vor.

Einen großen Schritt vorwärts für die weitere Aufklärung der Pathogenese der Leberzirrhose bedeutete die Einführung der mit einer Leberpunktion kombinierten Laparoskopie. Es war dadurch die Möglichkeit gegeben, einen lückenlosen Einblick in den Ablauf der zur Zirrhose führenden krankhaften Leberprozesse zu erhalten. So glaubte KALK auf Grund seiner langjährigen Erfahrung die postnekrotische grobknotige Narbenleber (Kartoffelleber) als zirrhoseähnliches Bild von den reinen Zirrhosen (klassische atrophische Zirrhose, biliäre Zirrhose, Thesaurismosen-Zirrhose) trennen zu müssen, und forderte als dritte Gruppe eine Mischform von Narbenleber und echter Zirrhose, die er durch eine spätere, fortlaufende chronische Schädigung der Narbenleber entstanden sah. Die Narbenleber, so sagt KALK, entsteht auf dem Boden sich narbig umwandelnder, meist primär im Zentrum des Leberläppchen lokalisierten Trümmerzonen ohne die Tendenz zum Fortschritt und Einbruch in die unversehrten Leberzellgebiete. - Die Zirrhose dagegen nimmt nach seiner Meinung von der Peripherie des Läppchens ihren Ausgang, und zwar in Form einer chronischen Entzündung mit ausschließlicher Beteiligung des Mesenchyms. Der bindegewebsbildende Prozeß besitzt nach Einbruch in die Läppchenstruktur des Parenchyms eine unerbittliche Neigung zur Progredienz.

Völlig neu ist die Einteilung nach der wechselnden Lokalisation initialer Veränderungen innerhalb des Leberläppchens, wie sie ebenfalls erst durch die bei Biopsien gewonnene Einblicke in die Formalgenese ermöglicht wurde. So wurde festgestellt, daß z.B. manche toxische Zirrhosen (besonders die durch Tetrachlorkohlenstoff erzeugte) von primären Leberzellnekrosen in der Umgebung der Zentralvene ihren Ausgang nehmen (KETTLER). Die Fettzirrhose ist nach POPPER, SZANTO und ELIAS als porto-zentral charakterisiert, wogegen die Mehrzahl der alkoholischen und vor allem der "postnekrotischen" - das heißt der sich an einen großherdigen Parenchymuntergang mit Mesenchymkollaps anschließenden Zirrhosen vom periportal Gewebe aus fortschreiten (portale Zirrhose, annuläre Zirrhose).

Wenn wir rückblickend noch einmal die lange Geschichte der Leberzirrhose und deren Einteilung betrachten, so können wir feststellen, daß die Einteilungsprinzipien von drei Hauptgesichtspunkten ausgingen. Entscheidend waren jeweils morphologische, funktionell-klinische oder ätiologische Kriterien. Die Vielzahl der im Laufe der Zeit vorgeschlagenen Einteilungen veranschaulicht die Problematik der nosologischen Stellung der Leberzirrhose, die auch heute noch viele ungelöste Rätsel birgt, und beweist außerdem, daß eine den Bedürfnissen von Diagnose, Prognose, Diätetik und Therapie dienende Einteilung solange unbefriedigend bleiben muß, als sie sich nur eines Teiles dieser drei wichtigen Kriterien bedient.

B) 1. Die Empfehlungen des 5. Panamerikanischen Kongresses für Gastroenterologie

Im Januar 1956 ging von dem 5. Panamerikanischen Kongreß für Gastroenterologie in Havanna der Anstoß zum Gebrauch einer neuartigen internationalen Einteilung der Leberzirrhose aus. Der Kongreß hieß einen Vorschlag zur Definition, Einteilung und Benennung der Leberzirrhosen gut, der vom "Internationalen Komitee für Klassifizierung und Nomenklatur der Leberzirrhose" vorgelegt wurde. Dem Komitee gehörten an: Dr. SHEILA SHERLOCK, England; Dr. B. SEPULVEDA, Mexiko; Dr. P. A. CASTILLO, Cuba; Drs. L. SCHIFF, H. POPPER, A. J. FRENCH, USA. Das Neuartige ihres Vorschlages war, daß die Einteilung der Leberzirrhosen sowohl morphologisch als auch nach ätiologischen sowie nach funktionell-prognostischen Gesichtspunkten erfolgen sollte, das heißt, jede einzelne Zirrhoseform sollte durch drei Kriterien charakterisiert werden, anstatt sie durch einen einzigen prägnanten Ausdruck zu kennzeichnen. In die anglo-amerikanische Literatur haben die Vorschläge von Havanna bereits Eingang gefunden. So sagt der amerikanische Leberspezialist H. POPPER in seinem zusammen mit F. SCHAFFNER 1957 herausgegebenen Werk "Liver: Structure and Function": "An attempt should be made to describe each case of cirrhosis according to three criteria. A morphogenetic term should be followed by an etiologic one and should be modified by a functional-therapeutic evaluation." Auch in Deutschland sind die Vorschläge von Havanna nicht ungehört geblieben. So hat 1960 P. BÖRNER in einer Gliederung des Sektionsmaterials von Zirrhosen des Bonner Pathologischen Institutes aus den Jahren 1955-1960 eine erste praktische Anwendung der neuen Einteilung versucht und sich für eine Einführung dieses neuen Prinzips ausgesprochen.

Die Empfehlungen des Kongresses von Havanna sind von allgemeiner, zusammenfassender Art. Aufschluß über die Vorschläge aus Havanna im einzelnen geben die dezidierten Veröffentlichungen von POPPER und

POPPER/SCHAFFNER. Danach ist die vorgeschlagene Einteilung der Leberzirrhosen nach morphologischen, ätiologischen und funktionell-klinischen Gesichtspunkten im einzelnen wie folgt zu verstehen.

a) Morphologische Klassifizierung

Nach dem Vorschlag von Havanna soll die Einteilung der strukturellen Leberveränderungen einzig unter Berücksichtigung der Histo-Morphogenese erfolgen. Unter diesem Gesichtspunkt werden folgende drei großen Zirrhosegruppen unterschieden: Portale Zirrhosen, - postnekrotische Zirrhosen, - biliäre Zirrhosen.

aa) Portale Zirrhose

Die makroskopischen und mikroskopischen Befunde der portalen Zirrhose zeichnen sich durch eine gewisse Regelmäßigkeit aus.

Makroskopisch ist die Leber an ihrer Oberfläche regelmäßig fein gehöckert. Allerdings kann sie eine unterschiedliche Größe aufweisen; bisweilen ist sie klein, oft aber auch vergrößert. Auf der Schnittfläche erkennt man die schmutziggelben Knötchen, umgeben von einem grauweißen, festen bindegewebigen Netzwerk ("kirros"). Trotz der beträchtlichen Größenunterschiede der Knötchen (zwischen Linsen- und Erbsengröße), vermittelt sie doch durch die hauptsächlich ins Auge springenden größeren Knötchen auch auf dem Organschnitt ein ziemlich regelmäßiges Bild.

Histologisch findet man die einzelnen Parenchymbezirke durch bindegewebige Septen in kleine Bezirke aufgespalten, - weshalb von POPPER auch die Bezeichnung "septale Zirrhose" vorgeschlagen wurde. Das bindegewebige Netzwerk umschließt die Parenchymknoten in regelmäßigen, mehr oder weniger breiten Strängen. Die eingekapselten Parenchymbezirke umfassen jeweils nur einen Teil des früheren Lobulus und sind durch Regeneration zu abgerundeten Parenchymknoten ("Pseudo-

läppchen") umgestaltet. Im Parenchym der portalen Zirrhosen lassen sich deshalb keine oder doch recht wenige erhaltene Strukturen des früheren Läppchenbaues nachweisen, insbesondere keine Zentralvenen und regelrecht gebaute Periportalfelder.

bb) Postnekrotische Zirrhose

Veränderungen, wie wir sie bei der postnekrotischen Zirrhose finden, sind schon lange unter den verschiedensten Namen bekannt, wie "posthepatitische Zirrhose", "toxische Zirrhose", "postkollaptische Zirrhose", "grobknotige Zirrhose", "multiple Hyperplasie" oder "posthepatitische Narbenleber". Allen Bezeichnungen ist aber wohl die zuerst von MALLORY und nun auch vom Gastroenterologischen Kongreß von Havanna vorgeschlagene "postnekrotische Zirrhose" vorzuziehen. Durch diese Nomenklatur wird die pathogenetische Voraussetzung der zugrundeliegenden Veränderungen nicht einseitig festgelegt, ferner wird durch sie die Vielgestaltigkeit des morphologischen Bildes der postnekrotischen Zirrhose unterstrichen. Es wäre z. B. nicht richtig, die zu besprechende Zirrhose "posthepatitisch" zu nennen, weil auch Alkoholismus oder chemische Gifte als auslösende Faktoren für diese Umbauform der Leber in Frage kommen und weil schließlich oft Hinweise auf ihre Ätiologie überhaupt fehlen. Ebenso wäre es unzutreffend, die postnekrotische Zirrhose als "grobknotige Zirrhose" zu bezeichnen, weil sie uns makroskopisch auch als granuläre oder lobuläre Form entgegnetreten kann.

Im Gegensatz zur portalen Zirrhose ist das morphologische Bild der postnekrotischen Zirrhose von Fall zu Fall unregelmäßig, bei der jeweils betroffenen Einzelleber unruhig. Makroskopisch wechselt das Aussehen der postnekrotischen Zirrhose je nach der Anordnung des primären Parenchymunterganges, nach dem Ausmaß der Vernarbung und nach der Stärke der Regeneration des Restparenchyms; aus diesem Grunde ergeben sich weitere Einteilungsmöglichkeiten in differenzier-

tere Untergruppen der postnekrotischen Zirrhose. Wird das Parenchym von nur wenigen Narbenzügen durchschnürt, entsteht die "lobäre" Form der postnekrotischen Zirrhose ("Hepar lobatum"): Bis faustgroße Parenchymknollen werden durch tiefe narbige Einziehungen und breite Narbenfelder von einander getrennt. Die "noduläre" Form, die nach POPPER am häufigsten vorkommen soll, zeigt kirsch- bis pflaumengroße Parenchymknoten, die die Oberfläche des Organs grob höckern. Dazwischen verlaufen Narbenzüge unterschiedlicher Breite. Viele postnekrotische Zirrhosen erscheinen dagegen makroskopisch "granulär". Die Oberfläche des Organs ist dabei nur mäßig gehöckert, das Bild ist aber oft deutlich unregelmäßig, so daß eine Unterscheidung von den in dieser Beziehung ähnlichen portalen Zirrhosen dennoch auch makroskopisch möglich ist. Bisweilen treten allerdings besonders fein gehöckerte Formen der postnekrotischen Zirrhose auf, die sich nur durch den mikroskopischen Befund von der portalen Zirrhose trennen lassen.

Im Gegensatz zur portalen Zirrhose findet man histologisch neben kleinen Parenchymknötchen zahlreiche größere Bezirke, in denen eine wechselnde Zahl von Leberläppchen mit erhaltenen Periportalfeldern und Zentralvenen zusammengefaßt sind. Das Bindegewebe, das bald lange schmale Narbenzüge, bald breite Narbenfelder bildet, enthält immer Hinweise auf die Art der Entstehung derselben. Durch den Kollaps des Mesenchymgerüsts der Leberläppchen sind die Periportalfelder und Zentralvenen eng aneinandergerückt. Dabei unterscheiden sich die Periportalfelder in jungen Zirrhosen durch ihre dichteren kollagenen Faserzüge von den zarten zusammengedrängten Gitterfaserstrukturen des kollabierten Mesenchyms. Mit fortschreitender Narbenbildung verwischt sich dieser Unterschied. Aus seiner Morphogenese läßt sich auch der auffallende Gefäßreichtum der ausgedehnten Narbenbezirke ableiten. Zahlreiche Sinusoide nehmen nach dem Mesenchymkollaps durch Kollagenisierung Venencharakter an und stellen als porto-hepatovenöse Anastomosen ein Pendant zur Eck'schen Fistel dar, indem sie das portale und arterielle Blut am Leberparenchym vorbeileiten. Diese Besonderheit des intrahepatischen

Gefäßumbaues ist wahrscheinlich auch die Ursache dafür, daß bei einer postnekrotischen Zirrhose eher die Gefahr der Leberinsuffizienz droht als bei anderen Zirrhoseformen gleicher Größenordnung (vgl. S. 49).

Für die histologische Diagnostik der postnekrotischen Zirrhose ist demnach der Nachweis folgender Kriterien entscheidend: Parenchymbezirke mit erhaltener Läppchenstruktur neben eng zusammengedrängten Periportalfeldern und Zentralvenen als Folge eines herdförmigen Mesenchymkollapses, der dadurch bedingten Unregelmäßigkeit in Größe und Aufbau der Parenchymbezirke, schließlich ungleichmäßig ausgedehnte Bindegewebszüge und Narbenfelder mit teilweise starker Vaskularisation.

cc) Biliäre Zirrhose

Die Unterscheidung dieser dritten Zirrhoseform anhand morphologischer Befunde ist ebenfalls nur unter Berücksichtigung der Pathogenese möglich. Diese bestehen in primären Veränderungen der intrahepatischen Gallengänge. Von POPPER wird die Bezeichnung "biliäre Zirrhose" abgelehnt, weil sie durch ihren starken ätiologischen Beiklang nicht den Erfordernissen der morphogenetischen Klassifizierung entspräche. Statt dessen schlägt er den Terminus technicus "periduktuläre Zirrhose" vor, da auf diese Weise Angriffsort und morphokinetischer Schwerpunkt der zirrhotischen Veränderungen ohne ätiologische Präjudizierung gekennzeichnet werden.

Makroskopisch ist die Leber vergrößert, fein granuliert und fest, meist von einer unterschiedlich intensiven grünen Färbung, die mit dem Grad der bestehenden Gelbsucht im Einklang steht. Die Läppchenarchitektur ist durch ein feines bindegewebiges Netzwerk verdeckt.

Das mikroskopische Bild zeigt trotz gewisser Ähnlichkeiten mit den portalen Zirrhosen selten ein solches Ausmaß des Leberumbaues, wie es bei diesen durchweg anzutreffen ist, entsprechend einem äußerst langsamen und verhältnismäßig gutartigen klinischen Verlauf des Leidens. Die Peri-

portalfelder sind zudem meist konzentrisch um die Gallengänge herum vergrößert, - seltener polygonal wie bei den portalen Zirrhosen. Sie enthalten zahlreiche gewucherte Gallengänge und sind durch perilobuläre Bindegewebssepten miteinander verbunden. Nur selten finden sich intra-lobuläre Septen und deshalb auch Pseudoazini. Als Ausdruck der immer vorhandenen Cholestase werden in den Gallenkapillaren und -gängen Gallenzylinder und Galleseen beobachtet, die Leberzellen zeigen oft grüne Pigmentablagerungen.

Dieses Grundbild der biliären Zirrhose variiert etwas in Abhängigkeit von verschiedenen ätiologischen Momenten, so daß noch eine weitere Aufgliederung der biliären Zirrhose möglich ist. Vom 5. Panamerikanischen Gastroenterologischen Kongreß wurde die Unterscheidung von zwei großen Untergruppen vorgeschlagen, die biliäre Zirrhose bei Verschuß der extrahepatischen Gallenwege und eine solche ohne diesen. Hinweisend auf das Vorliegen einer chronischen extrahepatischen Gallengangsobstruktion sind nach POPPER Galleextravasate und sogenannte Galleinfarkte.

Zu den biliären Zirrhosen mit extrahepatischem Verschuß zählen die beiden von RÖSSLE noch weiter unterschiedenen Formen der "cholostatischen Zirrhose" bei komplettem extrahepatischen Verschuß und der "cholangitischen Zirrhose" bei sekundärer aufsteigender Infektion infolge unvollständigem Verschuß der Gallenwege.

Die biliäre Zirrhose ohne extrahepatischen Verschuß spielt zahlenmäßig eine geringere Rolle. Hierzu gehören die "cholangitische" oder "hypertrophische Hanot'sche Zirrhose", die "dysgenetische intrahepatische Cholangie" und die "fibroxanthomatöse biliäre Zirrhose".

b) Die morphogenetische Ableitung der drei Zirrhoseformen

Da die Korrelation zwischen Parenchymschädigung und "Antwort" des Lebergewebes letzten Endes den Aufbau der einzelnen Zirrhoseformen bestimmt, wird der Pathologe stets bemüht sein, das vor ihm liegende

makroskopische und mikroskopische Bild patho- und morphogenetisch zu analysieren. Erst dadurch erhält das gestaltliche Bild einer Organveränderung Sinn, Farbe und Leben, erst dadurch werden wir befähigt, die Veränderungen im biologischen Sinne richtig zu verstehen und die bei mancher Deskription oft recht divergierenden Befunde als einem bestimmten Pathos zugehörig einzugruppieren.

aa) Morphogenese der portalen Zirrhosen

Die für die portalen Zirrhosen charakteristische Regelmäßigkeit der Veränderungen lassen sich nicht nur durch den äußerst chronischen Verlauf des Leidens erklären. Wesentlich für das Verständnis des Charakters der Umbauveränderungen ist die Analyse ihrer Morphogenese. Die Veränderungen halten sich eng an bestimmte Örtlichkeiten der Organstruktur.

Nur ganz selten ist zu Beginn oder im Verlauf der Entwicklung der portalen Zirrhose ein dramatisches Ereignis zu verzeichnen, wie etwa bei der postnekrotischen Zirrhose. Der Prozeß schreitet vielmehr langsam, gleichsam Schritt für Schritt voran, so daß er die Strukturen des histologischen Bauplanes als Leitschiene benutzt. Dies spricht für die Etablierung eines relativ geringgradigen, doch längere Zeit fortwirkenden Schadens, der damit in der Lage ist, gewisse, für die jeweilige Noxe charakterisierte Strukturen isoliert zu verändern. Sehr gut kommen diese Verhältnisse bei der Entwicklung der portalen Zirrhose aus einer benignen Hepatitis zum Ausdruck. Durch jahrelange bioptische Verfolgung von mehreren Hepatitiden haben AXENFELD und BRASS sowie BÜCHNER den Beweis für den möglichen direkten Übergang der benignen Hepatitis in die Zirrhose erbracht und gleichzeitig ihre Morphogenese aufgedeckt.

Bei einer akuten benignen Hepatitis ist als erstes eine Vergrößerung der periportaln Dreiecke zu beobachten, die einmal auf einer Quellung der ortsständigen Mesenchymzellen und zum anderen auf entzündlichen Zellinfiltraten aus Leukozyten, Plasmazellen und Lymphozyten beruht. Bis zum

Höhepunkt der Erkrankung nehmen die Zellinfiltrate laufend zu, drängen sich keilförmig zwischen die Leberläppchen und dehnen sich dabei gegen die benachbarten Periportalfelder aus. Das mesenchymale Periportalgewebe wird dabei gleichsam "wie im Windschatten" der Infiltrationskeile nachgezogen. Nach dem Aufbruch der Grenzlamelle, der "Achillesferse des Lebergewebes", dringen von den Rändern her Zellen und Fasern zwischen Zellbalken und Kapillarsinusoide, die Epithelien schmelzen in Richtung auf die Zentralvenen ab. Dabei kommt es zu einer unregelmäßigen Verbreiterung der Periportalfelder. Schließlich resultiert ein sektorförmiger Untergang der Lebersynergide und deren Ersatz durch Bindegewebe, das heißt die Zirrhose.

Als weiteres sei die Bildung der portalen Zirrhose über die Fettleber geschildert, auf deren Vielzahl der Ätiologie wir nur hinweisen wollen. Während die Septenbildung bei der Hepatitis von der Peripherie und bei der Stauungszirrhose vom Zentrum des Läppchens her angenommen wird, lassen die portalen Zirrhosen nach starker Verfettung der Leber verschiedene Formen der Septenbildung erkennen. Durch Zusammenfluß des Fettes mehrerer Fettzellen, die unter dem Mikroskop als typische Siegelringzellen imponieren, bilden sich vorwiegend in den Läppchenzentren sogenannte "Ölzysten". Schwindet das Fett aus diesen Zysten, fällt das umgebende Faserwerk zusammen und formt so kleine Septen. Entzündliche Vorgänge in den Periportalfeldern, die die Fettleber wegen der herabgesetzten Widerstandskraft des Organs häufig begleiten, erzeugen in der oben am Beispiel der benignen Hepatitis geschilderten Weise Septen in der Läppchenperipherie. Schließlich ermöglichen umschriebene Leberzellnekrosen den stellenweisen Kollaps des Mesenchyms und führen zu intralobulären Septen (BÖRNER).

Obwohl, wie später noch näher auszuführen sein wird, die sogenannte "Cirrhose cardiaque" eine Sonderstellung unter den portalen Zirrhosen einnimmt, zeigt doch gerade sie das von uns für die portale Zirrhose im

Gegensatz zur postnekrotischen Zirrhose geforderte Charakteristikum der an bestimmte Örtlichkeiten der Läppchen gebundenen Umbauveränderungen. Als erste Vorbedingung der Stauungszirrhose wird allgemein eine Permeabilitätssteigerung der sinusoiden Wand als Folge einer stauungsbedingten hypoxydotischen Schädigung diskutiert. Serumproteine diffundieren in den Dissé'schen Raum und führen zu einer membranösen Verdickung der Kapillarwand. Durch die sich längs der Stauungsstraßen ausbildenden Parenchymnekrosen kollabiert das Gewebe, die verdickten, kollagenisierten Membranen benachbarter Sinusoide verkleben miteinander. Die dabei im Stadium der indurierten Stauungsleber entstehenden, unter Umständen recht umfangreichen sklerosierten Bezirke können zu Septen umgepreßt werden, und zwar sowohl durch eine allmählich weiter fortschreitende Versinterung als auch durch den Wachstumsdruck regenerativ sich ausdehnender Parenchymreste (ELIAS und POPPER). Das Endbild ergibt die völlige Zerstörung der Läppchenstruktur durch septale Aufsplitterung in einzelne Regenerationsknoten mit deren für die Stauungszirrhose charakteristischen Orientierung zu "funktionellen Pfortader-einheiten" (MALL). Trotz der Häufigkeit der Einflußstauung vor dem rechten Herzen ist die Beobachtung einer voll ausgebildeten Stauungszirrhose in tabula äußerst selten, da eine schwere Rechtsherzinsuffizienz nicht lange mit dem Leben vereinbar ist (ELIAS und POPPER).

bb) Morphogenese der postnekrotischen Zirrhose

Der Leberumbau dieser Zirrhoseform kommt auf dem Boden ausgedehnter und irregulär lokalisierter Parenchymnekrosen zustande. Dies sei am Beispiel der schweren Virushepatitis geschildert. Die Parenchymnekrosen bei der malignen Virushepatitis können so umfangreich sein und sich vor allem so rasch entwickeln, daß der Patient innerhalb weniger Tage (oft weniger als zehn Tage) an einer tödlichen Leberinsuffizienz, an akuter Leberdystrophie, klinisch im "Coma hepaticum" stirbt. Im Gegensatz zu der benignen Verlaufsform der akuten Virushepatitis, bei der kleine,

vorwiegend an der Läppchenperipherie gelegene Nekrosen entstehen, werden bei der malignen bevorzugt zentroazinäre Bezirke betroffen; häufig reichen diese jedoch sekundär bis an die Peripherie und vereinigen sich hier mit gleichfalls vorhandenen peripheren Nekrosen. Bleibt das Leben erhalten, dann tritt nach Verflüssigung des nekrotischen Parenchyms ein sogenannter "zentraler Mesenchymkollaps" ein. Infolge des Umfanges der Nekrose, die oft ganze Läppchen betrifft, genügen die regenerativen Ansätze der Indifferenzzone der Läppchenperipherie nicht; die Gitterfasern legen sich aneinander, es kommt zur Faservermehrung und Kollagenisierung, also zur Narbenbildung. Bei subakutem oder chronischem Verlauf der malignen Virushepatitis, die als Vorläufer der postnekrotischen Zirrhose gelten kann, sind im Gegensatz zur fulminanten Form, die meist bereits im akuten Stadium zum Tode führt, nur Teile des Organs, und zwar mit charakteristischer Unregelmäßigkeit in Lokalisation und Ausdehnung befallen. So kann es vorkommen, daß z. B. ein ganzer Leberlappen, vornehmlich der linke der völligen Nekrose anheimfällt; in solchen Fällen resultiert eine kompensatorische Hyperplasie des erhaltenen Leberteiles.

Es ergibt sich daraus, daß das histologische Bild der postnekrotischen Zirrhose im Gegensatz zur portalen Zirrhose unruhig und unregelmäßig sein muß. Narbenfelder und "ungeordnete" Narbensepten mit Pseudoazini wechseln ab mit völlig regelrechtem Lebergewebe aus "Zentralläppchen".

cc) Morphogenese der biliären Zirrhose

Ungeachtet der verschiedenartigen Ätiologie der biliären Zirrhose besitzt diese jedoch einen gemeinsamen ursächlichen Faktor, nämlich eine sich über längere Zeit erstreckende intra- oder extrahepatische Cholestase. Nach BÜCHNER soll es dabei im Bereich der periportaln Felder zu Nekrosen des Epithels der Gallengänge kommen, damit zum Ausströmen der Galle und durch deren Regurgitation über die periportaln Lymphwege zur Cholämie und zum Ikterus. Stark erweiterte Gallengänge führen unter Um-

ständen auch zur Gefäßkompression, die in Gemeinschaft mit der Galledurchtränkung des Parenchyms eine zusätzliche Leberzellnekrose an der Azinusperipherie herbeiführen, wegen ihrer sekundären Galleimprägnation "Galleinfarkte" benannt (POPPER). Diese Schädigung regt aber auch die besonders reaktionsfähige Grenzlamelle zur Proliferation an, so daß im Zusammenhang mit dem bleibenden Gewebszerfall Umbauveränderungen Platz greifen können, und zwar sowohl im Sinne einer mäßigen peripher-azinären, also exzentrischen Leberzellwucherung, als auch in Form von Gallengangswucherungen; letztere können bei der biliären Zirrhose enorme Ausmaße annehmen. Die gleichen causal-genetischen Faktoren, nämlich Parenchymzerstörung und Galleextravasate veranlassen auch eine proliferative Reaktion des portalen Mesenchyms, die in Stärke und Ausdehnung im wesentlichen der bei den portalen Zirrhosen ähnelt. Als Unterschied gegen diese hebt KALK hervor, daß bei den biliären Zirrhosen die Bindegewebsfibrillen mehr konzentrisch um die Gallengänge herum gruppiert seien, und führt als Grund dafür den exquisit protrahierten Verlauf der bindegewebsbildenden Prozesse an. Der im Zusammenhang mit einer Cholestase nur sehr gering sich entwickelnde Wachstumsreiz für das Mesenchym führt zu einer erst in späteren Stadien eintretenden Septierung der Läppchen mit Bildung von Pseudoazini. Man trifft daher die biliären Zirrhosen histologisch vorwiegend in Form einer "periazinären Fibrose" an. Die Veränderungen erreichen größere Grade, wenn zur Gallestauung noch eine ascendierende Entzündung der Gallenwege hinzukommt.

Zusammenfassend ist also zu sagen, daß sich die biliäre Zirrhose in ihrer reinen Form nicht nur klinisch durch ihren benignen und protrahierten Verlauf auszeichnet, sondern auch morphologisch eine wohl definierte Einheit darstellt, so daß sie trotz mancher Ähnlichkeiten mit der portalen Zirrhose von dieser abgegrenzt werden muß.

c) Ätiologische Klassifizierung

Wie alle Einteilungsprinzipien biologischer komplexer Phänomene läßt die morphogenetische Klassifizierung der Leberzirrhosen viele Fragen offen. Nicht nur vom theoretisch-wissenschaftlichen, sondern auch vom klinisch-therapeutischen Standpunkt aus wäre eine ätiologische Klassifizierung der Leberzirrhosen wesentlich mehr erwünscht. Trotz vieler darauf gerichteter Bemühungen ist jedoch die Ursache einer Zirrhose oftmals ungeklärt. Von den Mitgliedern des Gastroenterologischen Kongresses in Havanna wurden folgende Faktoren als sicher zirrhosefördernd anerkannt:

- a) Mangelernährung und Fehlernährung
- b) Äthylalkohol (seine genaue Wirkungsweise bei der Zirrhoseentstehung steht noch zur Diskussion)
- c) Virushepatitis
- d) Verschluß der extrahepatischen Gallenwege
- e) Herzinsuffizienz
- f) Hämochromatose
- g) kongenitale Syphilis (selten)

Die ätiologische Bedeutung folgender Faktoren wurde in Erwägung gezogen, bedarf jedoch noch weiterer Klärung:

- a) Toxische Substanzen, - z.B. Tetrachlorkohlenstoff, Trinitrotoluol
- b) Spezifische granulomatöse Erkrankungen, nämlich Bruzellose, Tuberkulose und Morbus Boeck.
- c) Wurmbefall (Schistosomiasis)
- d) Störungen des Kupferhaushaltes (Morbus Wilson)

Obwohl damit sieben ätiologische Faktoren als sicher und vier Faktoren als fraglich deklariert werden, werden damit wahrscheinlich noch nicht alle Ursachen einer Zirrhose erfaßt, weil immer wieder Leberzirrhosen diagnostiziert werden, bei denen keine der genannten Faktoren als auslösendes Moment eruiert werden kann. Einer causalgenetischen Analyse

von Zirrhosen stellt sich oft ein weiteres Hindernis entgegen, wenn die Anamnese diesbezüglich vieldeutig ist. BECKMANN und auch KETTLER äußern sogar die Ansicht, daß möglicherweise das Zusammenwirken verschiedener Faktoren den Ausschlag für die Entstehung einer Zirrhose geben müsse. BECKMANN weist darauf hin, daß FORMAD bei 250 Alkoholikern nur 6 Fälle von Zirrhosen gefunden hat. Nach POPPER könne Alkoholabusus zwar allein zur "zirrhotischen Säuferleber" führen, aber auch ohne Folgen für die Leberstruktur bleiben. Bei manchen Fällen seien offenbar zusätzliche Parenchymoxen dafür verantwortlich, so z.B. Fehl- und Mangelernährung. POPPER schuldigt sowohl eine generelle kalorische Unterernährung als auch spezifische Ernährungsmängel (Cholin, Methionin) bzw. eine Ernährungsgleichgewichtsstörung, das heißt eine Verschiebung des Gleichgewichts zwischen lipotropen und lipogenen Stoffen zugunsten der lipogenen dafür an.

Neben diesen beiden Momenten, nämlich der Existenz noch unbekannter Faktoren und ferner der kaum abschätzbaren Koordination mehrerer ätiologischer Faktoren kommen als drittes noch die Schwierigkeiten hinzu, wie sie der epikritischen Forschungsmethode eigen ist, soweit sie sich der klinischen Symptomatik bedient. In manchen Fällen, in denen die klinische Symptomatik der Leberzirrhose erst im Endstadium manifestiert wird, zeitigt eine retrospektive Eruiierung "spezifischer" anamnestischer Daten häufig keinen hinreichenden Erfolg. Die Leberschädigung etwa durch eine Virushepatitis kann so leicht gewesen sein, daß der Patient außer einiger Oberbauchbeschwerden gar nichts bemerkt hat; auf diese Weise kann eine der später festgestellten Zirrhose vorausgegangene Infektion nicht mehr erfaßt werden.

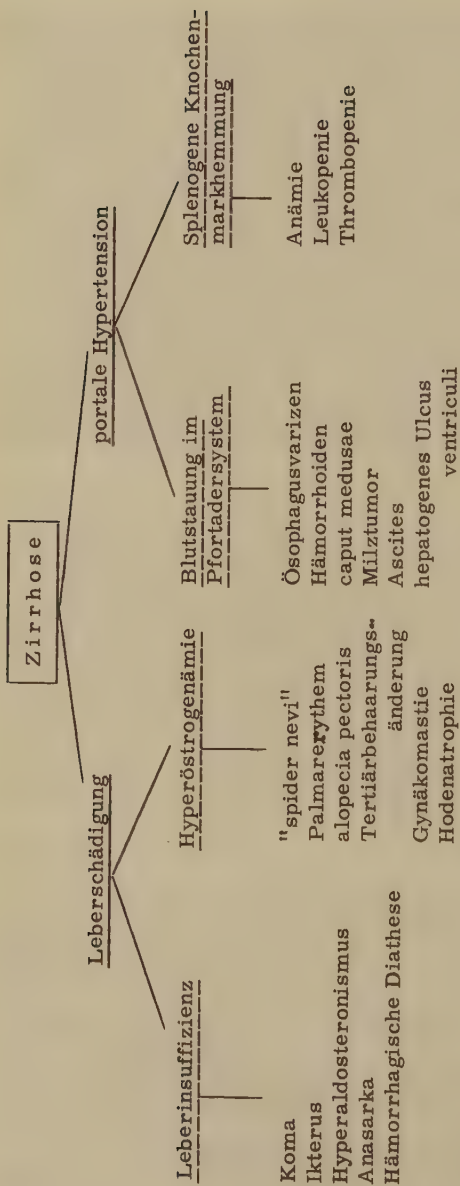
Zusammenfassend muß also gesagt werden, daß eine lückenlose ätiologische Klassifizierung der Zirrhose, so wünschenswert sie wäre, grundsätzlich nicht realisierbar ist. Andererseits ist es jedoch empfehlenswert, soweit ursächliche Faktoren bekannt sind, diese als nomenklatorische Ergänzung bei der diagnostischen Definition einer Zirrhose nach dem morphogenetischen Einteilungsprinzip zu verwerten.

d) Funktionell-klinische Klassifizierung

Der Kliniker wird aus therapeutischen Erwägungen heraus immer bemüht sein, den Funktionszustand der Zirrhoseleber zu definieren und unterscheidet deshalb zwischen einer "kompensierten" und einer "dekompensierten" Leberzirrhose. Auch derartige Kriterien können als Ergänzung der morphogenetischen Einteilungsmethode herangezogen werden, da sie das klinisch-funktionelle Bild zur Charakterisierung der jeweiligen Zirrhose einbezieht. Dem Vorschlag von Havanna entsprechend kommen als Grundlage für eine funktionell-klinische Klassifizierung lediglich drei Attribute in Betracht: 1. Die Leberinsuffizienz, 2. der portale Hochdruck und 3. die Aktivität der Erkrankung, nämlich die Unterscheidung einer fortschreitenden, einer in Rückbildung begriffenen oder einer stationären Zirrhose.

Während die Ätiologie der Zirrhose sehr oft nicht zu ermitteln ist, ist es dem Kliniker immer möglich, den jeweiligen Funktionszustand der zirrhotischen Leber festzustellen. Neben zahlreichen Laboratoriumsuntersuchungen und neben (blutigen) modernen Methoden zur Messung des portalen Druckes wird es dem Arzt am Krankenbett allein aus den klinischen Symptomen gelingen, die Leberzirrhose funktionell zu charakterisieren. Die hierbei zu berücksichtigenden Kriterien sind in der folgenden Tabelle (s. Seite 26) aufgeführt, die sich in abgewandelter Form auf eine Darstellung von POPPER stützt.

Die Aktivität ist bei den verschiedenen Zirrhoseformen und im Verlauf einer einzelnen Zirrhose selbst großen Schwankungen unterworfen. Diese jeweilige Progressivität kann durch obige klinische Kriterien, durch Laboratoriumsbefunde und insbesondere durch die histologische Untersuchung des durch Biopsie gewonnenen Lebermaterials festgestellt werden. Das histologische Bild zeigt bei aktiven Prozessen Zellreichtum der portalen Dreiecke, Aktivität des Retikuloendothels sowie Zeichen eines frischen Mesenchymeinbruches in das Parenchym (Durchbruch der Grenzlamelle).



Das durch funktionell-klinische und gegebenenfalls ätiologisch-anamnestiche Daten komplettierte diagnostische Schema schaltet die diesem zugrundeliegenden morphogenetischen Einteilungsprinzip anhaftenden Mängel weitgehend aus, wie sich aus folgenden willkürlichen Beispielen ergibt:

Beispiel 1: Fortschreitende portale Zirrhose bei Alkoholismus, Leberinsuffizienz und portaler Hochdruck.

Beispiel 2: Nicht fortschreitende postnekrotische Zirrhose nach Virushepatitis, ohne Leberinsuffizienz, ohne portalen Hochdruck.

Beispiel 3: Fortschreitende biliäre Zirrhose, extrahepatische Cholostase; ohne Leberinsuffizienz, ohne portalen Hochdruck.

Eine derartige diagnostische Bestimmung setzt im Einzelfall jedoch den Einsatz aller modernen diagnostischen Methoden einschließlich der gezielten Leberbiopsie voraus. Ohne sie sind jedoch Prognose und gezielte Therapie kaum denkbar.

2. Drei Beispiele für den Aufbau der Diagnose spezieller Zirrhoseformen aus Anamnese, klinischer Symptomatik und Morphologie.

Als Beispiel für die Anwendbarkeit des neuen Einteilungsprinzips der Leberzirrhosen seien im folgenden Anamnese, klinischer Verlauf und Symptomenkomplex sowie morphologisches Leberbild von drei verschiedenen Krankheitsfällen kurz gegenübergestellt. Bei der Auswahl der Fälle haben wir uns nicht von der allgemeinen Häufigkeit im Auftreten der einzelnen Zirrhoseformen leiten lassen, sondern haben vielmehr für die jeweilige Art typische Komplikationsformen gewählt.

Fall 1 (K 5500/60, S 1361/60)

♂ 74 Jahre; Grundleiden : Leberzirrhose, primäres Leberzellcarcinom,
Diabetes mellitus.

Todesursache: Urämie

Anamnese und klinischer Verlauf:

Einweisung ins Krankenhaus wegen Verdachtes auf ein Gallenblasenmalignom. Unter ständigem Gewichtsverlust exitus letalis drei Wochen nach der Krankenhausaufnahme im Coma urämicum an Kreislaufversagen. - Eine Ursache für eine Leberschädigung konnte in der Vorgeschichte nicht eruiert werden.

Klinische Symptomatik:

Starke Gewichtsabnahme bei völliger Inappetenz. Gelb-graues Hautkolorit. Halonierte Augen. Schleimhäute mäßig durchblutet. Subfebrile Temperaturen. Stark erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit. Auffällige Erhöhung der Serum-Milchsäuredehydrogenase und der alkalischen Serumphosphatase. Kolikartige Schmerzen im gesamten Oberbauch. Die Leber überragt handbreit den rechten Rippenbogen und ist im linken Epigastrium als faustgroße Resistenz zu tasten; sie ist hart und deutlich druckempfindlich; die Oberfläche ist nicht ganz glatt.

Pathologisch-anatomische Befunde:

Makroskopische Befunde:

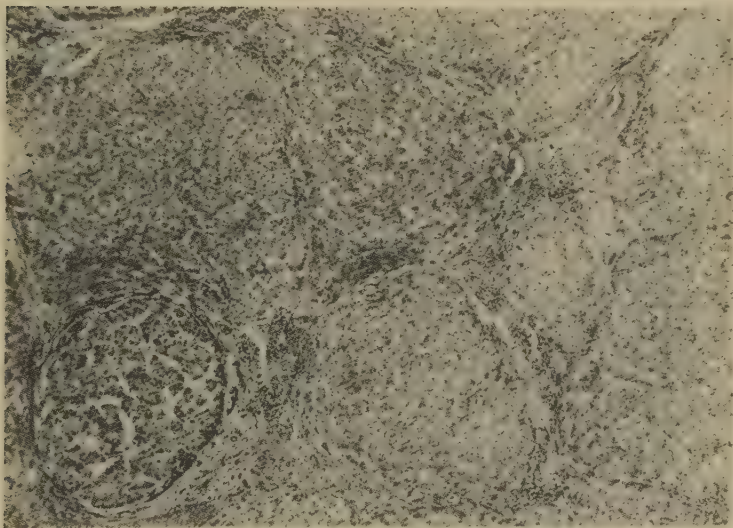
Feinhöckrige Oberfläche der konsistenzvermehrten, hypertrophischen Leber (2750 g). Vorderer Rand abgerundet. Gleichmäßig feinknotiger Umbau des braun-gelblichen Leberparenchyms durch ein feines grauweißes Bindegewebsnetz. Auftreten zahlreicher gelber Knoten weicher Konsistenz von Erbs- bis Walnußgröße im rechten Leberlappen, über die Oberfläche hervorstehend. Ausgedehnte Tumornekrosen im linken Leberlappen. Tumorummauerung des Gallenblasenhalses. Pleiochrome Blasengalle. Metastasen in den hepatohilären, parapankreatischen und paraaortalen Lymphknoten sowie in der Schleimhaut der Magenstraße, der linken Nebenniere und den 2. und 3. Lendenwirbelkörpern. Geringgradige Ektasie der extrahepatischen Gallenwege. - Verschließende Tumorthrombose des rechten intrahepatischen Pfortaderastes. Sanguilenter Ascites (250 ml); Splenomegalie (290 g). Anämie. Keine Ösophagusvarizen, Hämorrhoiden und Talma'sche Anastomosen; Nabelvene obliteriert.

Mikroskopische Befunde:

Gleichmäßiger und durchgreifender Umbau des gesamten Lebergewebes. Pseudoazini mit variabler Anordnung der Leberzellplatten. Zarte Septierung peripher-azinären Typs. Verbindung der etwas verbreiterten Portalfelder untereinander und mit den Zentralvenen durch zarte Bindegewebsstränge. Vielfach dichte Rundzellinfiltration. Teilweise Abschmelzung der Parenchymgrenzlamelle. Gallengangswucherung. Klein- bis mitteltropfige

diffuse Verfettung und braune Pigmentierung des Leberparenchyms, doch keine deutliche Kernunruhe. Daneben verstreut Pseudoläppchen und größere, sonst ähnlich aufgebaute Parenchymeinheiten doch mit starker Zell- und Kernpolymorphie bei Wahrung des hepatozellulären Charakters. Einbruch derartiger atypischer Zellverbände in Portalfelder und Gefäße. Basophilie des Protoplasmas; Doppel- und Dreikernigkeit; Hyperchromasie der Kerne; atypische Mitosen.

Diagnose: Progressive portale Zirrhose (peripherazinären Septierungstyps) unbekannter Ätiologie, ohne Leberinsuffizienz, mit leichtem portalen Hochdruck. Hepatozelluläres Carcinom.



Fall 1: Portale Zirrhose: Gleichmäßiger Umbau des gesamten Lebergewebes; Pseudoazini ohne Zentralvenen. Primäres hepatozelluläres Lebercarcinom (atypischer Pseudoazinus in der linken unteren Bildecke).

Fall 2 (K 9930/59, S 430/60)

♂ 67 Jahre: Grundleiden : Cholelithiasis, Leberzirrhose, renalfixierter Hochdruck,

Todesursache : Fulminante Lungenembolie.

Anamnese und klinischer Verlauf:

1953 Auftreten eines Ikterus im Anschluß an eine acht Wochen davor beendeten Penizillinkur. Dreimonatige Krankenhausbehandlung. 1960 nach einer Gallenkolik Operation wegen akuter Stauungsgallenblase: Cholecystogastrostomie. Drei Tage post operationem exitus letalis an fulminanter Lungenembolie.

Klinische Symptomatik:

Nach Abklingen des Verdinikterus Bestehenbleiben eines Subikterus. Haut nicht trocken und abschlirfernd; kein Palmarerythem, keine "Spinnen-Naevi", keine Änderung der Tertiärbehaarung, keine Gynäkomastie. Schleimhäute etwas schwach durchblutet. Ascites nicht nachweisbar. Die Leber überragt um drei Querfinger den rechten Rippenbogen. Sie ist druckempfindlich, hart, leicht gehöckert; Leberrand scharf. Die Gallenblase ist als gänseeigroßer Tumor unterhalb der Leber tastbar.

Pathologisch-anatomische Befunde:

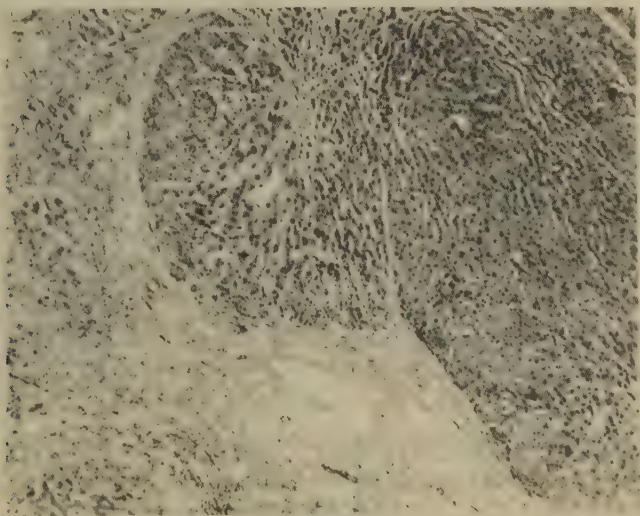
Makroskopische Befunde: Graubraune atrophische Leber (1220g) derber Konsistenz mit grobhöckriger, matter Oberfläche. Auf der Schnittfläche deutlicher Leberumbau mit unterschiedlich großen Pseudoazini und breiten Bindegewebsfeldern. Allgemeiner Rubinikterus. Hodenatrophie. Osteoporose. Biliäre- und Kalknephrose. - Schwere hämorrhagische Stauungsgastritis. Ödem der Darmwand. Ösophagusvarizen, innere Hämorrhoiden, rekanalisierte Nabelvene; keine Talma'schen Anastomosen. Hämorrhagisch-ikterischer Ascites (500 ml). Indurierter Milztumor (380 g). Anämie; Blutzellmark der langen Röhrenknochen. - Chronische, nekrotisierende und phlegmonöse Cholecystitis. Cholelithiasis (mehrere Cholesterin-Pigment-Kalksteine der Gallenblase). Zustand nach frischer Cholecysto-

gastrostomie. Extrahepatische Gallenwege leicht ektatisch.

Mikroskopische Befunde: Unregelmäßiger Umbau des Lebergewebes. Bindegewebsstränge unterschiedlicher Breite und Länge teilen das Parenchym in Bezirke wechselnder Größe. Nicht umgebaute Parenchymbezirke mit erhaltenen Zentralvenen und unveränderten Portalfeldern finden sich neben Pseudoläppchen, die zum Teil nur aus wenigen Zellbalken bestehen. Stauungsödem und Ikterus der dissoziierten Leberzellen; Basophilie; Kernunruhe; Leberzellnekrosen. Zellreichtum der stark vaskularisierten Bindegewebsfelder, in denen zahlreiche dichtzusammengedrückte Funktionselemente portaler Dreiecke (Gallengänge, Äste der vena portae und der arteria hepatica) erkennbar sind. Aufbruch der Grenzlamelle. Übergang der Bindegewebsfelder in ein weitmaschiges Netz von entparenchymisierten und sklerosierten Sinusoiden. Gallengangswucherung.

Diagnose:

Progressive postnekrotische Leberzirrhose (nodulärer Typ) nach Virushepatitis, mit Leberinsuffizienz und mit portalem Hochdruck.



Fall 2: Postnekrotische Zirrhose: Ungleichmäßiger Umbau des Lebergewebes; breite Narbenfelder und Bindegewebsstränge unterschiedlicher Breite; Parenchymbezirke mit erhaltenen Zentralvenen und unveränderten Glisson'schen Feldern.

Fall 3 (K 8135/59, S 192/60)

♀ 79 Jahre; Grundleiden : Cholelithiasis, Gallenblasencarcinom,
Leberzirrhose.

Todesursache : Coma hepaticum, Lungengangrän.

Anamnese und klinischer Verlauf:

Im 78. Lebensjahr erstmalig wegen allgemeiner Gallenblasenbeschwerden für acht Wochen stationäre Aufnahme. Damalige Diagnose: Cholecystitis bei Cholelithiasis. Sechs Wochen nach der Entlassung allmählich zunehmender Ikterus mit langsamer Entfärbung des Stuhles und Braunfärbung des Harns. Erneute Krankenhausaufnahme. Da der Verdacht auf einen Tumorverschluß des Ductus choledochus bestand, Operation. Netz und Magenteile waren fest an die Leberpforte herangezogen. Das Pankreas war palpatorisch verhärtet, die gesamte Gegend der Leberpforte knollig durchsetzt. Entfernung eines großen Solitärsteines aus der tumorös umgewandelten, geschrumpften Gallenblase und mehrerer Konkremente aus dem auf Daumendicke erweiterten Ductus choledochus. Trotz Einlegen eines T-Drains keine Abnahme des Ikterus. Exitus letalis fünf Tage post operationem unter den Zeichen des Hepato-renal-Syndroms.

Klinische Symptomatik:

Inappetenz; starker Gewichtsverlust. Schmerzen unbestimmter Art im rechten Oberbauch. Zunehmender Verdinikterus; acholische Stühle, dunkelbrauner Harn, starkes Hautjucken. Leber etwas vergrößert, derb, glatt, druckempfindlich.

Pathologisch-anatomische Befunde:

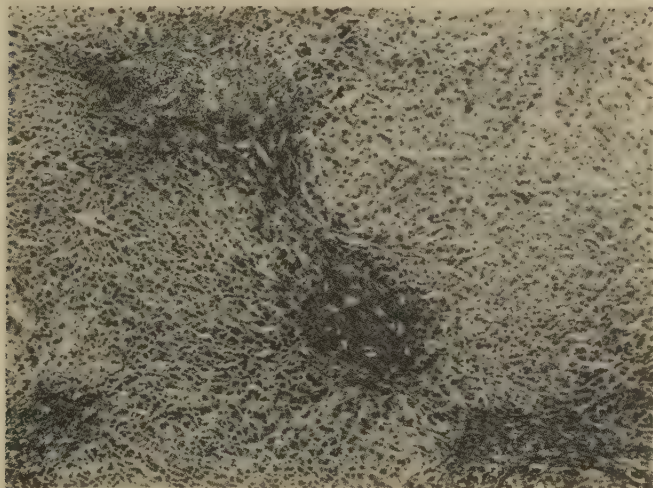
Makroskopische Befunde: Glatte Oberfläche der stumpfrandigen, etwas vergrößerten Leber (1750g). Schnittfläche tiefgrün und mit verwaschener Läppchenzeichnung. Konsistenz leicht vermehrt. Nabelvene nicht durchgängig. - Zwei facettierte, haselnußgroße Cholesterin-Pigment-Kalksteine papillennahe im Ductus choledochus. Vom Gallenblasenbett aus tief in die Leber hineinwucherndes derbes gelbgraues Fremdgewebe.

Ummauerung des Ductus choledochus durch hepatohiläre Lymphknotenmetastasen. Hochgradige Erweiterung des Ductus choledochus und seiner Verzweigungen.

Mikroskopische Befunde: Adenocarcinom der Gallenblase. - Zirrhotischer Leberumbau leichteren Grades. Vorwiegend kleinzellige Infiltrate der konzentrisch verbreiterten Portalfelder. Geringgradiger Einbruch von mesenchymalem Portalgewebe durch die zerstörten Grenzlamellen in das Läppchenparenchym. Keine totale Septierung. Hochgradige Gallengangswucherung. Ausgedehnte galledurchtränkte zentrale Läppchennekrosen; Gallethromben, -seen und -infiltrate. Leberzelldissociation.

Diagnose:

Progressive biliäre Zirrhose nach Verschuß der extrahepatischen Gallenwege, mit Leberinsuffizienz und ohne portalen Hochdruck.



Fall 3: Biliäre Zirrhose: Konzentrische Verbreiterung der Portalfelder; hochgradige Gallengangswucherung; geringe Septierung.

3. Morphologische Gliederung der im Pathologischen Institut des städtischen Krankenhauses Moabit in den Jahren 1959-1961 obduzierten Todesfälle mit Leberzirrhose nach den Vorschlägen von Havanna

Vom 1. Januar 1959 bis zum 31. Dezember 1961 wurden im Pathologischen Institut des städtischen Krankenhauses Moabit 3651 Obduktionen durchgeführt. Dabei fanden sich 176 Leberzirrhosen. Es würde zu falschen Vorstellungen führen, wenn diese Zahl der gefundenen Leberzirrhosen in direkte Beziehung zur Zahl der durchgeführten Obduktionen gesetzt würde. Leberzirrhosen fanden wir im untersuchten Obduktionsgut ausschließlich bei Erwachsenen. Die Zahl der obduzierten Säuglinge und Kinder betrug im gleichen Zeitabschnitt 136. Ferner entfallen 650 Obduktionen aus einem Krankenhaus im Osten unserer Stadt. Da die Auswertung der zugehörigen Krankengeschichten unterbleiben mußte, erstrecken sich unsere vergleichend morphologisch-ätiologisch-klinischen Untersuchungen nur auf 150 Zirrhosen unter 2865 Obduktionen (vgl. Tabelle 1). Die Häufigkeit von Zirrhosen in unserem Obduktionsgut beträgt damit 5,2%, dabei entfielen 56,7% auf das männliche und 43,3% auf das weibliche Geschlecht.

Tabelle 1

Zahl der durchgeführten Obduktionen

Jahr	abs. Zahl	Kinder-Obdukt.	auswärtige Obduktion.	rel. Zahl
1959	990	28	237	725
1960	1 413	42	217	1 154
1961	1 248	66	196	986
	3 651	136	650	2 865

Bei der Differentialdiagnose zwischen Leberzirrhose und Präzirrrose forderten wir in Anlehnung an die pathologisch-anatomische Definition

der Leberzirrhose in Havanna folgende Kriterien für die ausgebildete Zirrhose:

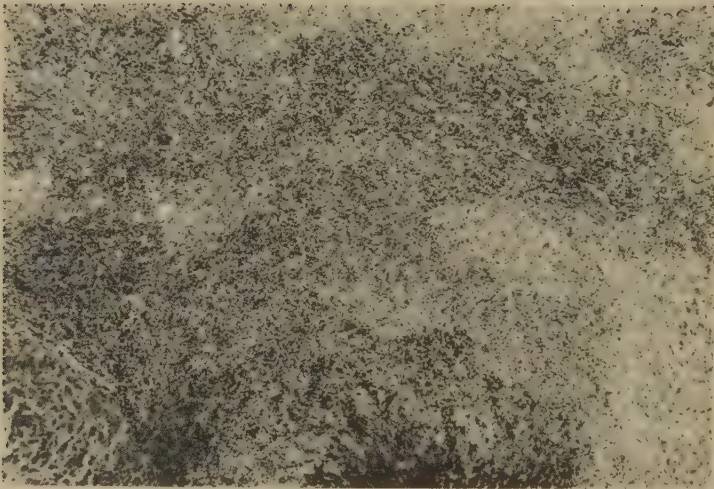
1. Die gesamte Leber ist von Veränderungen betroffen, ohne daß notwendigerweise jedes einzelne Läppchen ergriffen ist.
2. In einigen Stadien der Erkrankung sind Leberzellnekrosen vorhanden.
3. Das Parenchym zeigt eine knötchenförmige Regeneration.
4. Es besteht eine diffuse Bindegewebsvermehrung.
5. Die Läppchenarchitektur ist durch Bindegewebszüge umgestaltet, die die Läppchenzentren mit Portalfeldern verbinden.

Die derart ermittelten 150 Leberzirrhosen versuchten wir nach den Vorschlägen in Havanna morphologisch zu gliedern. In über der Hälfte der Fälle ($97 = 64,7\%$) wurde eine postnekrotische Zirrhose diagnostiziert. Ihnen folgten der Häufigkeit nach die portale Zirrhose mit 31 ($20,7\%$) und die biliäre Zirrhose mit 14 ($9,3\%$) Fällen.

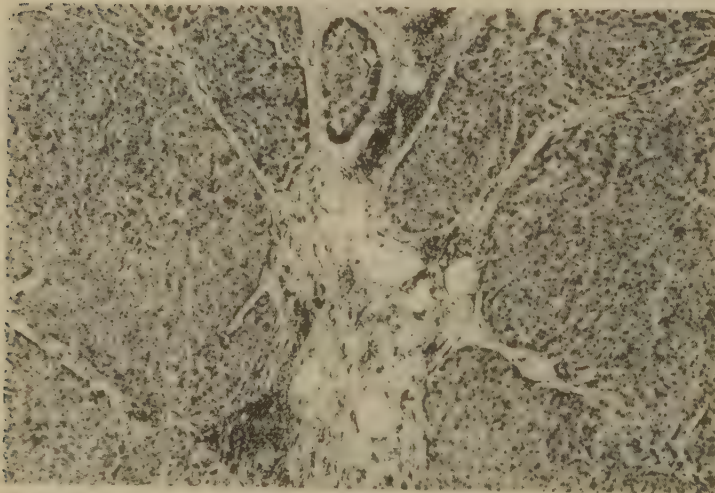
4. Ergänzungen zu der in Havanna vorgeschlagenen morphologischen Dreiteilung der Leberzirrhosen.

Die morphologische Unterscheidung der drei Grundformen der Leberzirrhosen beruht auf der Feststellung der jeweils verschiedenen Morphogenese. Dieses Prinzip muß bei den Endstadien versagen, da deren hochgradiger Umbau die Entstehungsweise nicht mehr erkennen läßt. Drei Leberzirrhosen (2%) unseres Untersuchungsmaterials zeigten bei der histologischen Untersuchung lediglich weit auseinanderliegende Parenchyminseln ohne Zentralvenen (Pseudoazini) in breiten Narbenfeldern, so daß eine morphogenetische Differenzierung nicht mehr möglich war. Sie wurden von uns als Endformen zusammengefaßt.

Weiter fanden wir fünf Fälle, die zugleich Veränderungen im Sinn einer postnekrotischen und einer portalen Zirrhose zeigten. Für sie wurde die Rubrik der "Mischformen" eingeführt. Auch hier ließ sich nach dem Prinzip in Havanna die Morphogenese meist direkt aus dem histologischen



Endform einer Zirrhose
(weitauseinanderliegende Pseudoazini in breiten
Bindegewebsfeldern)



Mischform einer Zirrhose
(Breite Narbenfelder und schmalere Bindegewebsstränge
teilen die Leber in mehrere Läppchen umfassende Gebiete,
die wiederum von einem feinen Bindegewebsnetz
durchzogen werden)

Bild ablesen. Bei zwei Fällen handelte es sich um eine primäre postnekrotische Zirrhose, die durch spätere Herzinsuffizienz zusätzlich noch im Sinne einer Stauungszirrhose umgewandelt wurden, bei weiteren zwei Fällen um eine primäre postnekrotische Zirrhose mit aufgepflöpfter portaler Fettzirrhose; in einem Fall ließ sich die Morphogenese aus dem histologischen Bild nicht ablesen. Es war nicht abzuleiten, ob es sich primär um eine postnekrotische Zirrhose oder aber portale Zirrhose gehandelt hat. Einmal wiesen beide Umbautypen die gleiche Aktivität auf und zum anderen zeigten die Veränderungen im Sinne der portalen Zirrhose nicht die spezifischen Merkmale der aus Verfettung und chronischer Stauung resultierenden Morphogenese.

In Tabelle 2 geben wir eine Übersicht über die Leberzirrhosen unseres Obduktionsgutes aus den Jahren 1959 - 1961, die gemäß des Vorschlages aus Havanna die morphologischen, ätiologischen und funktionell-klinischen Kriterien in seiner Einteilung vereinigt.

Tabelle 2

Spezielle Aufgliederung unserer Leberzirrhosen
nach den Vorschlägen in Havanna

Zirrhoseform		portale	postn.	biliäre	Misch- form	End- form
Gesamtzahl		31=100%	97=100%	14=100%	5=100%	3=100%
unbekannter Ätiologie		17=54,9%	67=69,1%	0=0%	4=80%	1=33,3%
oLi+opH	pro.	3	7	-	1	-
	sta.	1	-	-	-	-
mLi+opH	pro.	-	-	-	-	-
	sta.	-	-	-	-	-
oL+mpH	pro.	7	27	-	2	-
	sta.	1	3	-	-	-
mLi+mpH	pro.	5	27	-	1	1
	sta.	-	3	-	-	-
nach Mangelernährung		1=3,2%	4=4,1%	0	0	1=33,3%
oLi+opH	pro.	1	1	-	-	-
	sta.	-	-	-	-	-
mLi+opH	pro.	-	-	-	-	-
	sta.	-	-	-	-	-
oLi+mpH	pro.	-	-	-	-	-
	sta.	-	-	-	-	-
mLi+mpH	pro.	-	3	-	-	1
	sta.	-	-	-	-	-
bei Alkoholismus		7=22,6%	10=10,3%	0	0	0
oLi+opH	pro.	2	-	-	-	-
	sta.	-	-	-	-	-
mLi+opH	pro.	-	-	-	-	-
	sta.	-	-	-	-	-
oLi+mpH	pro.	1	2	-	-	-
	sta.	-	-	-	-	-
mLi+mpH	pro.	4	8	-	-	-
	sta.	-	-	-	-	-
nach Virushepatitis		3=9,7%	18=18,6%	0	0	2=66,7%
oLi+opH	pro.	-	1	-	-	-
	sta.	-	-	-	-	-
mLi+opH	pro.	-	-	-	-	-
	sta.	-	-	-	-	-
oLi+mpH	pro.	-	7	-	-	-
	sta.	1	-	-	-	-
mLi+mpH	pro.	2	9	-	-	2
	sta.	-	1	-	-	-

Zirrhoseform		portale	postn.	biliäre	Mischf.	Endform
bei Herzinsuffizienz		6=19,4%	0	0	1=20%	0
oLi+opH	pro.	3	-	-	-	-
	sta.	-	-	-	-	-
mLi+opH	pro.	-	-	-	1	-
	sta.	-	-	-	-	-
oLi+mpH	pro.	3	-	-	-	-
	sta.	-	-	-	-	-
mLi+mpH	pro.	-	-	-	-	-
	sta.	-	-	-	-	-
bei Hämochromatose		1=3,2%	1=1,0%	0	0	0
oLi+opH	pro.	-	-	-	-	-
	sta.	-	-	-	-	-
mLi+opH	pro.	-	-	-	-	-
	sta.	-	-	-	-	-
oLi+mpH	pro.	-	1	-	-	-
	sta.	1	-	-	-	-
mLi+mpH	pro.	-	-	-	-	-
	sta.	-	-	-	-	-
nach extrahep. Verschl.		0	0	14=100%	1=20%	0
oLi+opH	pro.	-	-	5	-	-
	sta.	-	-	-	-	-
mLi+opH	pro.	-	-	3	1	-
	sta.	-	-	-	-	-
oLi+mpH	pro.	-	-	2	-	-
	sta.	-	-	-	-	-
mLi+mpH	pro.	-	-	4	-	-
	sta.	-	-	-	-	-
Summe ⁺⁾		35	100	14	6	4

Erklärung der Abkürzungen: oLi = ohne Leberinsuffizienz
mLi = mit Leberinsuffizienz
opH = ohne portalen Hochdruck
mpH = mit portalem Hochdruck
pro. = progressiv
sta. = stationär

⁺⁾ Anmerkung:

Die Differenz zwischen der Summe der einzelnen Zirrhosearten, die nach ihrer Ätiologie aufgegliedert wurden, und der Anzahl der Zirrhosen, die gleich 100% gesetzt wurde, erklärt sich aus dem Umstand, daß für die Entstehung einiger Zirrhosen zwei Ursachen verantwortlich waren und diese daher zweimal in der Tabelle erscheinen.

Weitaus der größte Anteil der Leberzirrhosen fiel auf die beiden großen Hauptformen der postnekrotischen und portalen Zirrhose. Wir versuchten deshalb eine weitere morphologische Differenzierung dieser Typen durchzuführen.

Bei den postnekrotischen Zirrhosen bot sich die Unterteilung nach der Größe der oberflächlichen Leberhöcker an, die granulär, nodulär und lobulär sein können (vgl. Tabelle 3). Es zeigte sich, daß die granulären und nodulären Formen weitaus die häufigsten waren. Sie standen mengenmäßig nahezu im gleichen Verhältnis ($49 : 45 = 50,5\% : 46,4\%$). Nur drei postnekrotische Leberzirrhosen ($3,1\%$) wiesen eine lobuläre Oberflächenbeschaffenheit auf.

Tabelle 3

Morphologische Untergruppen der post-
nekrotischen Zirrhose.

postnekrotische Zirrhose					
granulär		nodulär		lobulär	
abs.	%	abs.	%	abs.	%
49	50,5	45	46,4	3	3,1
-----97-----					

Die portalen Zirrhosen wurden nach der wechselnden Lokalisation des Beginnes der Septenbildung in bezug auf das Leberläppchen aufgegliedert. Der Bezeichnung "portale" Zirrhose zu Folge müßte immer mit einer von den portalen Dreiecken ausgehenden Septierung zu rechnen sein. Wie aber in dem Kapitel der "Morphogenese der portalen Zirrhose" an den Beispielen der chronischen Stauungsleber und der alkoholischen Fettleber gezeigt wurde, kann der Läppchenumbau auch zentroazinär und intralobulär beginnen. Die Bezeichnung "portal" für diese Zirrhosetypen ist daher zu eng gefaßt und es sollte dafür die im amerikanischen Schrifttum der "septalen Zirrhose" benutzt werden.

Die Unterteilung der portalen Zirrhosen nach diesem Gesichtspunkt ließ sich bis auf drei Fälle durchführen. Bei ihnen war der Läppchenumbau so weit fortgeschritten, daß der Ausgang der Septenbildung nicht mehr festzustellen war. Die übrigen portalen Zirrhosen verteilten sich zu etwa gleichen Teilen entweder auf rein periphere und zentrale Septierungstypen oder aber auf die verschiedensten Mischformen. Unter Berücksichtigung auch der Mischformen verhielten sich die zentralen zu den peripheren Septierungstypen in der Häufigkeit ihres Auftretens etwa wie 1 : 3,5 (vgl. Tabelle 4, Seite 42).

Eine morphologische Differenzierung der beiden großen Zirrhose-Hauptformen wäre überflüssig, wenn nicht gleichzeitig versucht würde, den einzelnen Untergruppen bestimmte Ursachen oder klinische Bilder zuzuordnen. Der Vergleich der morphologischen Untergruppen und ihrer Ätiologie ergab einen solchen charakteristischen Zusammenhang und rechtfertigte damit unsere weitere Unterteilung (vgl. Tabelle 5, Seite 42).

Es zeigte sich für die Untergruppen der postnekrotischen Zirrhosen, daß eine Virushepatitis dreimal so häufig zu einer nodulären als zu einer granulären Form führte, während Alkoholabusus mit derselben Häufigkeit eher eine granuläre als eine noduläre Form zur Folge hatte. Das war insofern auch zu erwarten, weil eine Virushepatitis mit umfangreicheren und unregelmäßigeren Leberzellnekrosen einhergeht als ein chronischer Alkoholismus. Nach der oben geschilderten Morphogenese der portalen Zirrhosen zu urteilen, ist zu erwarten, daß Virushepatitis, Alkoholismus und Mangelernährung mit einer peripheren Septenbildung einhergehen, während chronische Blutstauung eine vornehmlich zentroazinäre Fibrose hervorruft. Auch das konnte im großen bestätigt werden.

Morphologische Untergruppen der portalen Zirrhose

p. abs.	S. %	z. abs.	S. %	portale Zirrhosen				p. + z. + trS. %	p. + z. + trS. abs.	?	S. abs.	%
				abs.	%	abs.	%	abs.				
14	45,2	2	6,5	7	22,6	4	12,9	1	3,2	3	9,7	
31												

Erklärung: p. = periphere)
z. = zentrale)
tr. = transparenchymatöse) S. = Septierung
? = unbestimmte)

Die morphologischen Untergruppen und ihre Ätiologie

	Vhtis.	Alkhls.	Mglern.	Hrzi.
postnekro- tische Zirrhose	granulär	6	2	-
	nodulär	2	1	-
	lobulär	-	-	-
portale Zirrhose	zentrale S.	-	-	3
	periphere S.	1	2	1
	p. + z. S.	1	2	2
	p. + trs.S.	1	1	-
	p. + z. + trs. S.	1	1	-

Erklärung der Abkürzungen:

Vhtis. = Virushepatitis
Alkhls. = Alkoholismus
Mglern. = Mangelernährung
Hrzi. = Herzinsuffizienz
p., - z., - trs. = periphere, zentrale, transparen-
S. = Septenbildung chymatöse

5. Charakterisierung der in Havanna vorgeschlagenen Zirrhose-
Hauptformen durch Ätiologie und klinische Symptomatik unter
dem besonderen Gesichtspunkt der Prognosestellung.

In dem Kapitel "Die morphogenetische Ableitung der drei Zirrhoseformen" ist gezeigt worden, daß die in Havanna vorgeschlagenen Zirrhoseformen vom morphogenetischen Standpunkt her zu Recht unterschieden werden. Die Vorschläge des Gastroenterologischen Kongresses erheben jedoch den Anspruch, nicht nur für den Pathologen sondern in gleicher Weise auch für den Kliniker anwendbar zu sein. Eine Hilfe für den Arzt am Krankenbett kann die neue Einteilung nur sein, wenn ihn die dabei zustande kommende Diagnose befähigt, differenzierte therapeutische Maßnahmen zu ergreifen und eine Prognose quoad vitam zu stellen. Das ist nur möglich, wenn den einzelnen Zirrhoseformen eine bestimmte Ätiologie und ein sie kennzeichnendes klinisch-funktionelles Bild eigen ist.

a) Zuordnung bestimmter ätiologischer Faktoren
zu den einzelnen Zirrhoseformen.

Es ist bezeichnend für das Wesen der Leberzirrhose, daß das schädigende Agens der chronischen, progressiven Leberumbauveränderungen zumeist unerkannt bleibt. Bei den 150 von uns untersuchten Todesfällen mit Leberzirrhose konnte nur in 60 Fällen (40%) die Ätiologie anhand der Anamnese geklärt oder wahrscheinlich gemacht werden, während 90 Fälle (60%) zu den Zirrhosen nach unbekannter Ätiologie gerechnet werden mußten. Weitaus am häufigsten konnten Virushepatitis und chronischer Alkoholismus als Ursache gefunden werden, während demgegenüber Dystrophie, Herzinsuffizienz und Hämochromatose stark in den Hintergrund traten. (Vgl. Tabelle 6, Seite 44).

Nach der Definition der postnekrotischen Zirrhose müßten als deren Ursache alle jene Schädigungen in Frage kommen, die akute disseminierte massive Leberzellnekrosen hervorrufen. Insbesondere würde

Tabelle 6

Ätiologische Einteilung

Gesamt- Zirrhosen	unbekannt		bekannt	
	abs.	%	abs.	%
150	90	60	60	40

Vhtis.		Alkls.		Dystr.		Gall.vschl.		Hrzi.		Hmchr.	
abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%
23	15,3	17	11,3	6	3,3	15	10	7	4,7	2	1,3

Erklärung der Abkürzungen: Vhtis. = Virushepatitis
 Alkls. = Alkoholismus
 Dystr. = Dystrophie
 Gall.vschl. = Gallengangsverschluß
 Hrzi. = Herzinsuffizienz
 Hmchr. = Hämochromatose

diese Forderung für die subakute und chronische maligne Virushepatitis zutreffen. Unsere Untersuchung ergab nun, daß von den postnekrotischen Zirrhosen mit bekannter Ursache etwa 3/5 auf eine Virushepatitis zurückgingen. Im Vergleich zu den portalen Zirrhosen führten etwa doppelt so viel Hepatitiden zu einer postnekrotischen Zirrhose wie zu einer portalen Zirrhose (vgl. Tabelle 7 und Abb. 1). Aus den spärlichen Angaben der Anamnese war leider nicht zu ersehen, ob es sich bei den Hepatitiden um maligne oder benigne Formen gehandelt hat. Wenn aber, wie allgemein diskutiert wird, die subakute und chronische maligne Virushepatitis zu einer postnekrotischen Zirrhose führt und die benigne Virushepatitis zu einer portalen Zirrhose, so muß aus dem nachgewiesenen häufigeren Vorkommen der Virushepatitis als Ursache der postnekrotischen Zirrhose geschlossen werden, daß die malignen Hepatitiden häufiger zu einer Zirrhose führen als die benignen Formen.

Die portale Zirrhose ist morphogenetisch durch den regelmäßigen, an bestimmte Örtlichkeiten der Leberstruktur gebundenen und langsam fortschreitenden Organumbau gekennzeichnet. Als Ursache dieser Zirrhose-

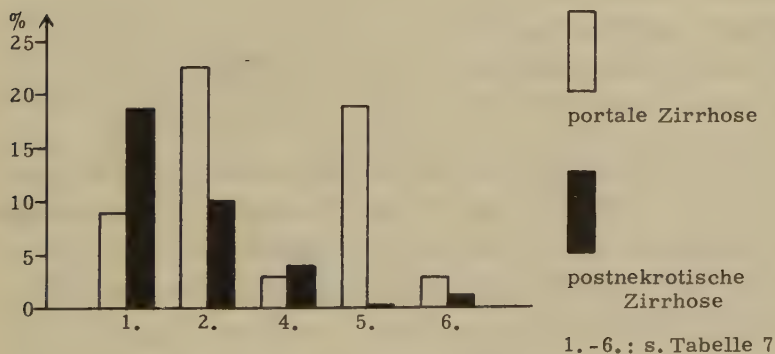
Tabelle 7

Die Zirrhose-Hauptformen und ihre Ätiologie

Zirrhoseform	postnekr.		portale		biliäre		Gesamt	
	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%
1. Virushepatitis	18	18,6	3	9,7	-	-	23	15,3
2. Alkoholismus	10	10,3	7	22,6	-	-	17	11,3
3. Gallengangsverschluß	-	-	-	-	12	85,7	15	10,0
4. Dystrophie	4	4,1	1	3,2	-	-	6	3,3
5. Herzinsuffizienz	-	-	6	19,4	-	-	7	4,7
6. Hämochromatose	1	1,0	1	3,2	-	-	2	1,3

Abbildung 1

Charakterisierung der portalen und postnekro-
tischen Zirrhose durch ihre Ätiologie



form sind daher leichtere, über lange Zeit wirkende Schädigungen als bei der postnekrotischen Zirrhose zu erwarten, wie chronische Leberstauung, Stoffwechselstörungen und Dystrophien quantitativer und qualitativer Art, besonders im Zusammenhang mit Alkoholismus. Unsere Zuordnung bestimmter Ätiologien zu den einzelnen Zirrhoseformen zeigt

dementsprechend, daß mehr als doppelt so viel portale wie postnekrotische Zirrhosen bei Alkoholabusus zur Ausbildung kommen (vgl. Tabelle 7 und Abb. 1). Nach POPPER müßte der Anteil der portalen Zirrhosen nach Alkoholismus noch höher liegen, da nach seiner Ansicht jede chronische Alkoholschädigung der Leber über eine Verfettung des Organs zur portalen Zirrhose führt. Die schädigenden Noxen sind jedoch gerade beim Alkoholismus wahrscheinlich so komplexer Natur, daß auch einmal eine postnekrotische Zirrhose resultieren kann. So scheint z. B. nach unseren Ergebnissen die mit Alkoholismus oft kombinierte Dystrophie gleich häufig zu einer portalen und postnekrotischen Zirrhose zu führen.

Weniger problematisch liegen die Verhältnisse bei den Zirrhosen nach chronischer Leberstauung und bei Hämochromatose, bzw. -siderose. Sie wurden fast ausschließlich als Ursachen der portalen Zirrhose gefunden (vgl. Tabelle 7 und Abb. 1). Lediglich ein Fall von granulärer postnekrotischer Zirrhose wies als ätiologischen Faktor eine Hämochromatose bei Erythroblastose auf. Bei diesem Patienten war jedoch eine zusätzliche Schädigung durch chronischen Alkoholismus evident. Ihm ist wohl der Vorrang als zirrhogener Faktor beizumessen.

In dem Bericht von Havanna ist der Vorschlag gemacht worden, die biliären Zirrhosen in solche mit und ohne Verschluß der extrahepatischen Gallenwege zu unterteilen. Nach klinischen Angaben kam in allen von uns untersuchten Fällen ein Verschluß in Frage, für den folgende Ursachen gefunden wurden:

1. Stein	9
2. Gallenblasencarcinom	2
3. hepatohiläre Tumormetastasen	1
4. Carcinom des Ductus choledochus	1
5. Carcinom der Papilla Vateri	1
6. Narbenstrang	1
	15
7. unbekannt	1

Die Ursache für die biliäre Zirrhose konnte in einem Fall nicht ermittelt werden. Es handelte sich um eine 73-jährige Frau, die unter dem Bilde eines ständig zunehmenden Ikterus zur Aufnahme kam. Da klinischer Verlauf und Krankheitsbild im Zusammenhang mit den Laborbefunden für einen Verschlußikterus sprachen, wurde die Operation durchgeführt. Ein Anhalt für einen papillennahen Verschluß durch Konkremente, Narbenstenosen oder Tumorkompression konnte nicht gefunden werden, obwohl der Ductus choledochus auf etwa zwei Querfingerdicke gestaut war. Die Lymphknoten im Bereich der Papilla Vateri waren vergrößert und hart, ohne jedoch den Ductus choledochus zu komprimieren. Nach Dehnung des Sphincter Oddi Choledochusdrainage mittels T-Drain. Drei Tage post operationem exitus letalis unter den Zeichen des Hepatorenalen Syndroms. Die Obduktion ergab ebenfalls keine Erklärung für die Cholestase. Die Existenz einer sog. "Biliären Zirrhose bei intrahepatischer Cholestase und Cholangitis" wurde erwogen.

In ihrer 1963 erschienenen Arbeit "Der Ikterus durch intrahepatische Cholestase" weisen I. PAVEL und S. CIMPEANU darauf hin, daß sich unter der mysteriösen Diagnose der "intrahepatischen Cholestase" oft Ikterustypen verbergen, die ausschließlich extrahepatischen Ursprungs seien. Über einen viscero-visceralen Reflex soll es zu einer Tonuserhöhung und damit zum Krampf des Sphincter Oddi kommen können, der den Aufstau der Galle in den vorgeschalteten Gallenwegen zur Folge haben soll. In unserem Fall könnte vielleicht ein solcher extrahepatischer Verschluß durch einen Sphinkterkrampf vorgelegen haben; einerseits weil bei den stark ektatischen extrahepatischen Gallenwegen ein grobmorphologisches Moment als Ursache nicht nachgewiesen werden konnte und weil andererseits die vergrößerten und verhärteten Lymphknoten in der Umgebung der Papilla Vateri eine Papillitis annehmen lassen, die als Ursache der Tonuserhöhung des Sphinkters angesehen werden kann.

Die Frage, ob den morphologischen Formen der postnekrotischen, portalen und biliären Zirrhose eine bestimmte, für sie charakteristische Ätiologie zugeordnet werden kann, ist abschließend im großen und ganzen zu bejahen. Doch wird es in Anbetracht mancher noch unklarer Momente eine vordringliche Aufgabe bleiben, durch genaues Forschen nach der Krankheitsursache die Wahrscheinlichkeit folgender Punkte zu erhärten:

1. Hämochromatose und chronische Leberstauung haben immer eine portale Zirrhose zur Folge.
2. Alkoholismus führt meistens zur portalen Zirrhose.
3. Eine Virushepatitis geht öfter in eine postnekrotische Zirrhose über als in eine portale Zirrhose.
4. Auf dem Boden einer Dystrophie kann gleich häufig eine portale und postnekrotische Zirrhose auftreten.
5. Die biliäre Zirrhosen gehen fast ausschließlich auf einen Verschuß der extrahepatischen Gallenwege zurück, kombiniert meist mit einer ascendierenden intrahepatischen Cholangitis.

b) Die drei Zirrhose-Hauptformen und ihre
spezielle klinische Symptomatik.

Die Beurteilung der Leberzirrhose nach funktionellen Gesichtspunkten wurde anhand der Krankengeschichten, vor allem aber der morphologischen Befunde durchgeführt. Entsprechend dem Umstande, daß es sich bei unserer Zusammenstellung um Zirrhosen eines Obduktionsmaterials handelte, überwogen die schweren Formen bei weitem. So waren knapp die Hälfte der Fälle (64=42,7%) Zirrhosen mit Leberinsuffizienz und mit portalem Hochdruck. Häufig waren ebenfalls die Formen, die nur einen portalen Hochdruck aufwiesen (57=38%) während nur 4 Zirrhosen (2,7%) gefunden wurden, bei denen lediglich eine Leberinsuffizienz bestand. Zirrhosefälle ohne Leberinsuffizienz und ohne portalen Hochdruck waren mit 25 Fällen (16,7%) vertreten. In ähnlicher Weise fanden wir eine unterschiedliche Verteilung histologischer Akti-

vitätszeichen in unserem Material. Während die Umbauprozesse in keinem der Fälle im Rückgang begriffen waren, fanden wir nur 10 stationäre Zirrhosen (6,7%) gegenüber 140 progressiven Zirrhosen (93,3%) (vgl. Tabelle 8).

Tabelle 8 Funktionell-klinische Einteilung der Gesamt-Zirrhosen

Gesamtzn.		oLi + opH		mLi + opH		oLi + mpH		mLi + mpH	
abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%
150	100	25	16,7	4	2,7	57	38	64	42,7

progr.		regr.		sta.	
abs.	%	abs.	%	abs.	%
140	93,3	0	0	10	6,7

Erklärung: oLi = ohne Leberinsuffizienz
 mLi = mit Leberinsuffizienz
 opH = ohne portalen Hochdruck
 mpH = mit portalem Hochdruck
 progr. = progressiv
 regr. = regressiv
 sta. = stationär

Die Differenzierung dieser klinisch-funktionellen Daten nach den beiden morphologischen Hauptformen der postnekrotischen und portalen Zirrhose ergab folgende kennzeichnende Verteilung:

1. Während die Hälfte der postnekrotischen Zirrhosen eine Leberinsuffizienz aufwiesen, war dies nur bei 1/5 der portalen Zirrhosen der Fall.
2. Sowohl bei der portalen Zirrhose als auch bei der postnekrotischen Zirrhose überwog das Auftreten eines portalen Hochdruckes gegenüber der Leberinsuffizienz; die Neigung zum portalen Hochdruck war jedoch bei der portalen Zirrhose doppelt so hoch wie bei der postnekrotischen Zirrhose (vgl. Abb. 2)

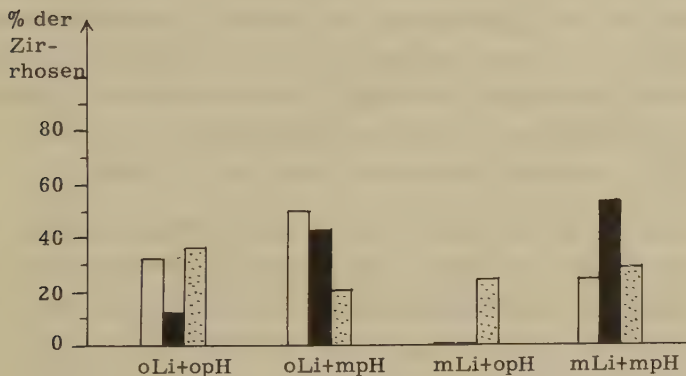
Diese Befunde verwundern nicht, sondern lassen sich von dem histologischen Bild her leicht erklären. Die postnekrotische Zirrhose zeichnet sich im Gegensatz zur portalen Zirrhose durch einen auffallenden Gefäßreichtum in den breiten Narbenfeldern aus, der sich von einem intrahepatischen Gefäßumbau herleiten läßt. Die Gefäße stellen erhaltene, sklerosierte Läppchensinusoiden dar, die ähnlich wie eine sogenannte Eck'sche Fistel wirken, indem sie einen großen Teil des Portalblutes an dem Leberparenchym vorbei direkt den ehemaligen Zentralvenen und damit der Vena cava inferior zuleiten. Dieser intrahepatische Gefäßumbau erklärt auch, wie bereits erwähnt, die bei der postnekrotischen Zirrhose im Verhältnis zur portalen Zirrhose stärkere Neigung zur Leberinsuffizienz. Bei der portalen Zirrhose fehlt diese Umbildung einer größeren Zahl von Sinusoiden zu Gefäßen. Die dazu notwendige Voraussetzung, nämlich ein großflächiger Mesenchymkollaps infolge einer umfangreichen, herdförmig verteilten Parenchymnekrose ist in diesen Fällen nicht gegeben. Dagegen kommt es im Laufe des peripheren und septalen Organumbaus mit der Ausbildung von Pseudoazini zur Ausschaltung großer Abschnitte der peripheren Strombahn. Die damit verbundene stärkere Einengung des gesamten Strombahndurchmessers führt bei den portalen Zirrhosen wesentlich früher als bei den postnekrotischen Zirrhosen zur Entstehung eines portalen Hochdruckes. Aus dieser Sicht über die morphogenetischen Hintergründe der verschiedenen pathophysiologischen Folgezustände wird außerdem die Kombinationsmöglichkeit von portalem Hochdruck und Leberinsuffizienz vor allem in den Endstadien progressiver Zirrhosen gleich welcher Art verständlich.

Die biliäre Zirrhose stellte demgegenüber in unserem Untersuchungsgut die einzige Zirrhose-Hauptform dar, deren Krankheitsbild im Endstadium häufig lediglich durch eine Leberinsuffizienz geprägt wurde. (Vgl. Abb. 2). Es ist dies insofern nicht verwunderlich, als bei dem meist kurzen Krankheitsverlauf der zum Tode führenden biliären Zir-

rhose nur ein entsprechend geringgradiger periportaler Umbau stattfinden kann. Zur Ausbildung eines portalen Hochdruckes kam es daher nicht einmal in der Hälfte der Fälle (vgl. Abb. 2). Andererseits kann bei progredientem, schließlich komplettem Verschuß des Ductus choledochus, - etwa durch ein Pankreascarcinom, die schwere Cholestase sogar eine akute Leberinsuffizienz durch ausgedehnte Leberzellnekrosen mit letalem Ausgang provozieren.

Abbildung 2

Zirrhoseform - klinische Symptomatik



portale
Zirrhose



postnekroti-
sche Zirrhose



biliäre
Zirrhose

Erklärung der Abkürzungen:

oLi = ohne Leberinsuffizienz
mLi = mit Leberinsuffizienz
opH = ohne portalen Hochdruck
mpH = mit portalem Hochdruck

c) Beurteilung der Todesursachen bei den drei Zirrhose-Hauptformen unter Berücksichtigung der für sie charakteristischen klinischen Symptomatik.

Da klinisches Bild und die für die Leberzirrhosen charakteristischen Todesursachen, das Coma hepaticum und die Ösophagusvarizenblutung auf die beiden divergierenden Komplikationen zurückgehen, nämlich die Leberinsuffizienz und den portalen Hochdruck, ist zu erwarten, daß sich entsprechende Korrelationen aufweisen lassen.

Eine Zusammenstellung der Todesursachen bei unseren Fällen mit Leberzirrhose (s. Tab. 9 und Abb. 3) zeigt jedoch, daß etwa jeder fünfte Zirrhotiker im Leberkoma und jeder achte an einer Ösophagusvarizenblutung starb. Während demnach in der Klinik häufiger die Zeichen des portalen Hochdruckes als die einer Leberinsuffizienz anzutreffen waren, führte dennoch das funktionelle Versagen der Leber öfter zum Tode als eine krankhafte Auswirkung des portalen Hochdruckes.

Dies ist dadurch zu verstehen, daß durch die Ausbildung eines ausge dehnten Umgehungskreislaufes die erhöhte Druckbelastung des portalen Gefäßsystems ausgeglichen werden kann und somit über lange Zeit die intestinale Blutung als Komplikation des Hochdruckes verhindert wird, Demgegenüber kann bei einer fortgeschrittenen Zirrhose besonders bei zusätzlicher Belastung durch Diätfehler oder Infektion leichter eine Insuffizienz der Leber eintreten, da durch den Parenchymausfall infolge des fortschreitenden Umbaues Regression und Regeneration nicht im Gleichgewicht bleiben.

Die postnekrotische Zirrhose ist gegenüber der portalen Zirrhose durch ihre besondere Neigung zur Leberinsuffizienz gekennzeichnet. In Übereinstimmung damit fanden wir das Coma hepaticum als Todesursache bei den Fällen mit postnekrotischer Zirrhose etwa doppelt so häufig wie bei denen mit portaler Zirrhose (vgl. Abb. 4). Überraschender Weise starben jedoch bei postnekrotischer Leberzirrhose mehr Patienten,

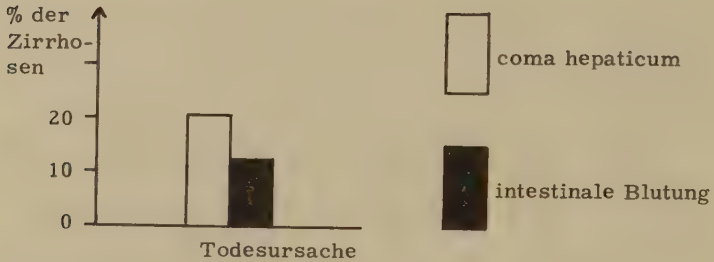
Todesursachen

Tabelle 9

Zirrhose	Gesamt abs. %	portale abs. %	postn. e abs. %	biliäre abs. %	Mischf. abs. %	Endform abs. %
Coma hepaticum	31 20,7	3 9,7	22 22	5 35,7	-	1 33,3
Blutungen	19 12,6	1 3,2	17 17	1 7,1	-	-
Pneumonie	75 50,0	16 51,7	46 47,4	6 42,8	4 42,8	3 10,0
Herzkomplikation	12 8,0	5 16,1	6 6,2	1 7,1	-	-
Urämie	9 6,1	4 12,9	5 5,2	-	-	-
Peritonitis	6 4,0	2 6,5	4 4,1	-	-	-
Sepsis	7 4,6	1 3,2	3 3,1	3 7,1	-	-
Hirnblutung	5 3,3	-	3 3,1	-	2 21,5	-
Transmineralisation	4 2,7	-	4 4,1	-	-	-
Lungenembolie	4 2,7	-	3 3,1	1 7,1	-	-
Hepatorenales Syndr.	4 2,7	2 6,5	1 1,0	1 7,1	-	-
Colitis	3 2,1	1 3,2	2 2,0	-	-	-
Suicid	2 1,3	1 3,2	1 1,0	-	-	-
Mediastinitis	1 0,7	1 3,2	-	-	-	-
Meningitis	1 0,7	-	1 1,0	-	-	-
Aortenruptur	1 0,7	1 3,2	-	-	-	-

Abbildung 3

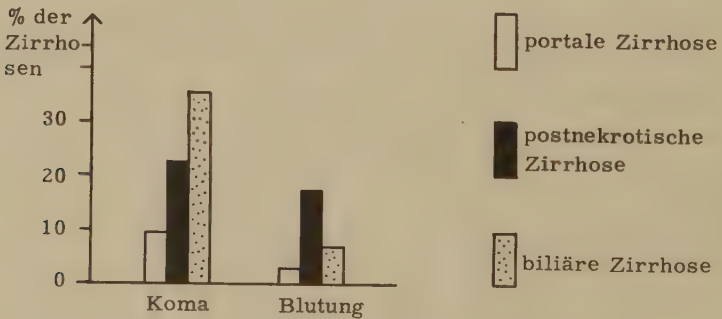
Coma hepaticum und intestinale Blutung
als Todesursache bei den Leberzirrhosen.



nämlich 17% an Oesophagusvarizenblutung als dies bei Patienten mit portaler Zirrhose der Fall war (3%) (vgl. Abb. 4).

Abbildung 4

Zirrhoseform - Todesursache.



Dies ist sicher auf den Umstand zurückzuführen, daß, wie bereits erwähnt, die Zahl der kombinierten Komplikationen bei postnecrotischer Zirrhose wesentlich höher liegt als bei portaler Zirrhose. Die Prognose quoad vitam ist demzufolge für Patienten mit postnecrotischer Zirrhose gegenüber denen mit portaler Zirrhose wesentlich schlechter.

Dies spiegelt sich auch darin wider, daß Kranke mit einer postnekrotischen Zirrhose dreimal häufiger an den typischen Leberkomplikationen des Komas und der Oesophagusvarizenblutung verstarben als diejenigen mit portaler Zirrhose (vgl. Tab. 9).

Bei der Besprechung der klinischen Komplikation sind bereits Gründe dafür angeführt worden, warum im Endstadium einer biliären Zirrhose zumeist die Symptome der Leberinsuffizienz im Vordergrund stehen. Es genügt daher hier die Feststellung, daß wir in Übereinstimmung damit als Todesursache bei unseren Fällen mit biliärer Zirrhose ein Coma hepaticum fünf mal häufiger feststellen konnten als eine Oesophagusvarizenblutung (vgl. Tab. 9 und Abb. 4).

d) Die Progressivität der einzelnen Zirrhoseformen, abgeleitet aus der Krankheitsdauer und des zur Ausbildung gelangenen Krankheitsbildes.

Die Prognose quoad vitam bei den einzelnen Zirrhoseformen ist in hohem Maße abhängig von der Progressivität des Leberumbauens, die sich in der Schwere des zur Ausbildung gelangenen Krankheitsbildes und der Krankheitsdauer widerspiegelt.

Tabelle 10 Krankheitsdauer bei den einzelnen Zirrhoseformen.

Jahre	1	2	4	5	6	7	9	10	11	12	15	16	18
portale Zirrhose	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	-	1
postnekrot. "	2	1	1	1	1	5	1	-	1	-	1	2	-
biliäre "	3	-	1	1	-	1	-	-	-	-	-	-	-

Wenn in den Krankenblättern die Angaben über die Ursache der einzelnen Leberzirrhosen schon recht lückenhaft waren, so war der Beginn der Erkrankung in den seltensten Fällen aus der Anamnese zu ersehen. Dennoch können die daraus ableitbaren Ergebnisse mit einiger Zurückhaltung zur Prognosestellung bei den einzelnen morphologischen Zir-

rhoseformen herangezogen werden.

Am leichtesten und wohl auch am sichersten sind die Angaben bei der biliären Zirrhose zu beurteilen. Die Krankheitsfälle mit biliärer Zirrhose wiesen im Durchschnitt die kürzeste Krankheitsdauer auf. Bei den kontinuierlichen progressiven Umbauveränderungen nach Verschuß der extrahepatischen Gallenwege durch Tumoren nur bis zu einem Jahr. Allerdings muß hierbei berücksichtigt werden, daß dafür in vielen Fällen die Art des zugrundeliegenden extrahepatischen Prozesses, nämlich ein Geschwulstleiden malignen Charakters verantwortlich ist. Etwas länger ist der Krankheitsverlauf, nämlich 4 - 7 Jahre, bei Steinanamnesen, da entsprechend dem diskontinuierlichen und meist inkompletten Verschuß der Gallenwege die zirrhotischen Prozesse in mehreren, weniger starken Schüben ablaufen.

Bei den postnekrotischen Zirrhosen fanden wir sehr starke Schwankungen hinsichtlich der Zeit des Krankheitsverlaufes (vgl. Tab. 10). Die Zeitspannen schwanken von 1 - 16 Jahren. Relativ häufig waren Krankheitsfälle mit einer 7 jährigen Verlaufsdauer. Die Prognose quoad vitam bei der Diagnose einer postnekrotischen Zirrhose ist demnach äußerst zweifelhaft, da der Kranke abhängig von der jeweiligen Progressivität der Veränderungen zu jeder Zeit gefährdet ist.

Bei der portalen Zirrhose haben wir nur 3 Angaben. Sie zeigen jeweils einen langen Krankheitsverlauf von 12 - 18 Jahren. Dies entspricht auch dem aus dem histologischen Bild ablesbaren langsamen Fortschreiten des zirrhotischen Prozesses bei unseren Fällen.

Die Schwere des in gleicher Zeit zur Ausbildung gelangenden Krankheitsbildes ist bei den einzelnen Leberzirrhosen in hohem Maße von der Progressivität des Leberumbaues abhängig. Bei den von uns untersuchten Leberzirrhosen überwogen bei den leichten Krankheitsbildern (ohne Leberinsuffizienz und ohne portalen Hochdruck) die portalen Zirrhosen gegenüber den postnekrotischen, während bei den schweren Krankheits-

bildern (mit Leberinsuffizienz und mit portalem Hochdruck) die postnekrotischen Zirrhosen zahlreicher als die portalen waren: $1/3$ der portalen Zirrhosen leichten Grades standen $1/10$ der postnekrotischen gegenüber, während bei den schweren Formen $1/5$ der portalen und $1/2$ der postnekrotischen Zirrhosen gefunden wurden.

Obwohl die portalen Zirrhosen wahrscheinlich die längste Krankheitsdauer haben, führen sie doch nicht zu so schweren Krankheitsbildern wie die postnekrotischen Zirrhosen. Daraus läßt sich auf eine wesentlich stärkere Progressivität der Umbauveränderungen bei der postnekrotischen Zirrhose als bei der portalen Zirrhose schließen, und es wird dadurch die bereits aus der Krankheitsdauer und der Verteilung der Todesursachen abgeleitete schlechte Prognose der postnekrotischen Zirrhose unterstrichen.

Bei den biliären Zirrhosen treten seltener die für die Zirrhosen charakteristischen Symptome auf, da die Kranken meist schon vorher ihrem Grundleiden oder der eitrig-bakteriellen Infektion bei Cholangitis erliegen.

e) Die "Cirrhosis carcinomatosa" und deren Auftreten bei den einzelnen Zirrhoseformen.

Unter den 2865 durchgeführten Obduktionen wurden in unserem Institut 20 primäre Lebercarcinome gefunden (0,7%), davon 18 bei gleichzeitig bestehender Leberzirrhose. Diese Zahlen veranschaulichen deutlich die gefürchtete und nicht ganz seltene Komplikation eines Lebercarcinoms auf dem Boden einer Leberzirrhose. Bei unserem aus den Jahren 1959-1961 stammenden Material war jede achte Zirrhose von einem primären Lebercarcinom begleitet (12%)! Dem entgegen gibt für die Häufigkeit eines primären Lebercarcinoms bei bestehender Leberzirrhose RÖSSLE 1930 : 3% an, KÖHN 1955 : 7% und W. FISCHER 1956 : 3,5-10%. Es scheint demnach nach unserem Ergebnis die Cirrhosis carcinomatosa, wie HAMPERL das Auftreten eines primären Lebercarcinoms auf dem

Boden einer Zirrhose nennt, häufiger zu werden. Auch KALK bemerkte dies bereits 1954 und erklärte diese Beobachtung mit der Tatsache, daß es mittels einer modernen zweckmäßigen Lebertherapie gelinge, Zirrhose-Patienten länger als früher am Leben zu erhalten. Auf diese Weise werden Vorbedingungen zur Manifestation carcinogener Faktoren am proliferierenden Leberparenchym geschaffen.

Die Verteilung der primären Lebercarcinome nach dem Geschlecht ergab bei uns auf 18 Fälle nur 2 weiblichen Geschlechts und deckt sich damit mit dem Ergebnis anderer Autoren (KÖHN 1955: 57% ♂, FISCHER 1952: 64% ♂, ROULET 1951: 78% ♂, WERNER 1953: 80% ♂).

Von besonderem Interesse ist für uns die Verteilung der primären Lebercarcinome bei Leberzirrhose auf die von uns unterschiedenen morphologischen Zirrhoseformen:

Unter den 31 Fällen mit portaler Zirrhose fanden wir 5mal ein primäres Lebercarcinom, das heißt 16,1% der portalen Zirrhosen gingen in ein Lebercarcinom über.

Unter den 97 Fällen mit postnekrotischer Zirrhose fanden wir 12mal ein primäres Lebercarcinom, das heißt 12,3% der postnekrotischen Zirrhosen ging in ein Lebercarcinom über.

Niemals bestand ein primäres Lebercarcinom bei unseren 14 Fällen mit biliärer Zirrhose.

Bei Patienten mit sog. Endform der Zirrhose (3 Fälle) fanden wir 1 mal ein primäres Lebercarcinom, das heißt 33,3% der Endformen ging in ein Lebercarcinom über.

Die Aufgliederung zeigt, daß die Endform am meisten carcinomgefährdet ist und die portalen Zirrhosen wiederum bezeichnenderweise 1/3 mehr als die postnekrotischen. Beide Zirrhoseformen sind durch eine lange Anamnese charakterisiert; d.h. hier ist der Zeitfaktor in Gestalt eines sich immer wiederholenden, lange schwebenden Umbaues des Leberge-

webes besonders ausgeprägt, d.h. der "promoting factor" für die Manifestation einer Carcinogenese. Aus dem gleichen Grunde kommt es in umgekehrtem Sinne bei den biliären Zirrhosen entsprechend ihrer kurzen Krankheitsdauer nicht zur Ausbildung eines Carcinoms.

Diskussion

Die Klassifizierung und Nomenklatur der Leberzirrhosen nach den Grundsätzen der Konferenz von Havanna erscheint auf den ersten Blick recht umständlich, da die Aufführung von morphologischen ätiologischen und funktionellen Bezeichnungen in der Benennung einer Leberzirrhose kompliziert und daher für die Verwendung in der diagnostischen Praxis wenig geeignet scheint. Bisher waren uns zur Benennung einer Leberzirrhose kurze prägnante Begriffe wie "alkoholische Zirrhose", "Fettzirrhose", "posthepatitische Zirrhose" oder "Pigmentzirrhose" geläufig. Bei dieser Nomenklatur wird jedoch von den für die Charakterisierung von Wesen und Dignität einer Zirrhose wichtigen Gesichtspunkten jeweils nur ein Faktor definiert; dies genügt für klinische Belange nicht.

Die Benutzung der mannigfaltigsten Namen für zum Teil sich entsprechende Zirrhoseformen hat außerdem den Vergleich verschiedener Untersuchungsergebnisse und damit die Verständigung über die Problematik der Leberzirrhose in der Literatur erschwert. Auch aus diesem Grunde würde die internationale Anwendung der vorgeschlagenen Klassifizierung und Nomenklatur einen echten Fortschritt bedeuten.

Entgegen der früheren rein statisch deskriptiven Bezeichnungsweise einzelner Leberzirrhosen fußt die neue Nomenklatur auf der Feststellung morphokinetischer Charakteristika und dient damit der heute angestrebten funktionell-pathologisch ausgerichteten Erfassung des nosologischen Gesamtkomplexes des jeweiligen Krankheitsbildes. Aus diesem Gesichtspunkt heraus konnte anhand einer ausführlichen Analyse der

Histogenese mehrerer Zirrhosen unterschiedlicher Ätiologie gezeigt werden, daß die histologischen Kennzeichen Aussage über Entstehungsbedingungen und über ihre Prognose gestatten.

So haben ausgedehnte und irregulär lokalisierte Parenchymnekrosen etwa bei einer schweren Virushepatitis einen Leberumbau zur Folge, der charakteristisch ist für die postnekrotische Leberzirrhose. Das histologische Bild ist unruhig und unregelmäßig; Narbenfelder und "ungeordnete" Narbensepten mit Pseudoazini wechseln ab mit völlig regelrechtem Lebergewebe aus "Zentralläppchen".

Dieser Form des Leberumbaues kann die Gruppe der portalen und biliären Zirrhose gegenübergestellt werden. Beide zeigen im Gegensatz zur postnekrotischen Zirrhose eine gewisse Regelmäßigkeit des Leberumbaues, die wiederum aus einer charakteristischen Gemeinsamkeit ihrer Morphogenese abgeleitet werden kann. Allen Zirrhosen dieser Gruppe ist gemeinsam, daß sich die Umbauveränderungen eng an bestimmte Örtlichkeiten der Organstruktur halten. Trotz dieser grundsätzlich ähnlichen Histogenese, die sie der postnekrotischen Zirrhose als gemeinsame Gruppe gegenüberstellt, sind die portale und biliäre Zirrhose entsprechend ihrer unterschiedlichen Ätiologie und Pathogenese in sich wohl definierte nosologische Einheiten. Sowohl die biliären Zirrhosen als auch die portalen Zirrhosen mit Ausnahme der "Stauungszirrhose" sind durch eine proliferative Reaktion des portalen Mesenchyms gekennzeichnet, die sich jedoch durch ihre jeweilige Form und durch ihre Ausdehnung deutlich unterscheiden. Auf Grund des exquisit protrahierten Verlaufes der bindegewebsbildenden Prozesse bei Cholestase findet man bei der biliären Zirrhose häufig mehr konzentrisch um die Gallengänge gruppierte ausgereifte kollagene Bindegewebsfibrillen. Man trifft die biliären Zirrhosen vorwiegend in Form einer "periazinären Fibrose" an. Außerdem erreicht der Umbau selten eine solche Ausprägung wie wir sie bei der portalen Zirrhose zu sehen gewohnt sind.

Auf Grund der Nachprüfung einer praktischen Anwendbarkeit der in Havanna unterbreiteten Vorschläge für eine klinisch brauchbare pathogenetisch-morphokinetische Beurteilung des "statischen" histologischen Bildes an unserem Obduktionsmaterial ergab sich die Notwendigkeit einer weiteren Aufschlüsselung der Leberbefunde.

Das morphologische Klassifizierungsprinzip mit Berücksichtigung der Morphogenese muß im Endstadium der Leberzirrhose versagen, wenn ein hochgradiger Leberumbau seine Entstehungsweise nicht mehr erkennen läßt. So zeigten drei Präparate unseres Untersuchungsmaterials bei der histologischen Untersuchung lediglich weit auseinanderliegende Parenchyminseln ohne Zentralvenen (Pseudoazini) in breiten Narbenfeldern, so daß eine morphogenetische Differenzierung nicht mehr möglich war. Sie wurden von uns als "Endformen" zusammengefaßt, in die, wie auch POPPER meint, alle drei Zirrhosetypen bei entsprechend langer Ausbildungszeit und anhaltender Progressivität übergehen. Außerdem fanden wir neben diesen nicht zu klassifizierenden Endformen noch einige weitere Fälle, bei denen die Leberzirrhose die Kriterien verschiedener Grundformen vereinigte. Derartige Beobachtungen werden gewiß im Laufe weiterer Untersuchungen noch zu einer besseren morphogenetischen Analyse führen. Vorläufig möchten wir jedoch vorschlagen, diesen noch unklaren morphogenetischen Bedingungen Rechnung zu tragen und diese Formen der Leberzirrhosen unter der Bezeichnung "Mischformen" zusammenzufassen. Auf diese Weise wird es auch am ehesten möglich sein, eine Verwässerung und Verfälschung des neuen Einteilungsprinzips durch Aufnahme ungenügend morphologisch definierter Zustandsbilder zu vermeiden.

Weitaus der größte Anteil der Leberzirrhosen ließ sich den beiden Hauptformen der Leberzirrhose zuordnen, nämlich der postnekrotischen und der portalen Zirrhose. 64,7% unserer untersuchten Leberzirrhosen waren postnekrotische Zirrhosen, 20,7 % portale Zirrhosen. Dieser eindeutigen und einfachen Zuordnung der meisten Zirrhosefälle zu zwei patho-

logisch-anatomischen Hauptformen steht eine außerordentliche Varianz des klinischen Bildes gegenüber; diese Diskrepanz legt die Notwendigkeit eines weiteren Ausbaues der morphologischen Differenzierung als wünschenswert nahe.

Für die Unterteilung der postnekrotischen Zirrhose bietet sich die laparoskopisch feststellbare Größe ihrer Leberhöcker an, während die portalen Zirrhosen durch die histologische Auswertung der Septierung in bezug auf das Leberläppchen unterschieden werden sollten. Die sich daraus ergebenden Untergruppen der beiden großen Zirrhoseformen ließen sich nach unseren Befunden dadurch rechtfertigen, daß ihnen eine bestimmte Ätiologie zugeordnet werden konnte. So scheint eine Virushepatitis häufiger zur nodulären Form und Alkoholismus mehr zur granulären Form der postnekrotischen Zirrhose zu führen. Andererseits muß nach unseren Untersuchungen bei der portalen Zirrhose nach Virushepatitis, Alkoholabusus und Mangelernährung häufiger eine periphere Septenbildung erwartet werden, während die chronische Stauungshyperämie vornehmlich eine zentroazinäre Fibrose hervorruft. Auch für die Prognose erscheint diese Unterteilung nicht ohne Bedeutung.

Wegen ihres charakteristischen morphologischen Gepräges, nimmt die "Cirrhose cardiaque", - die besser als "Stauungszirrhose" bezeichnet wird -, unter den portalen Zirrhosen eine Sonderstellung ein. Nicht nur durch die hauptsächlich zentrale Fibrose, mit Bildung typischer "Portal-läppchen", sondern auch durch das Intaktbleiben der Grenzlamelle und die vorwiegend nicht fibroblastische Bindegewebsbildung unterscheidet sich die Stauungszirrhose erheblich von anderen portalen Zirrhosen. Man wäre daher in Anlehnung an die frühere Nomenklatur fast geneigt, sie aus der Gruppe der portalen Zirrhose herauszunehmen. Auch funktionell-klinisch fallen die Stauungszirrhosen aus dem Rahmen der portalen Zirrhosen heraus. Wir konnten für die übrigen "echten" portalen Zirrhosen feststellen, daß ihr die längste Krankheitsdauer unter allen Zirrhoseformen zugeordnet ist. Bei einer Stauungszirrhose erliegt jedoch der Patient

ähnlich wie der Träger einer biliären Zirrhose meist früher seinem Grundleiden extrahepaler Lokalisation, so daß es nur selten zur Ausbildung einer ausgeprägten Zirrhose kommt.

Unter Berücksichtigung dieses Zeitfaktors ist auch die Gefährdung dieser Patienten hinsichtlich der Entstehung eines "primären" Lebercarcinoms gering, und zwar im Gegensatz zu den portalen Zirrhosen anderer Ätiologie. Fortgeleitet über vena cava, venae hepaticae und Lebersinusoide in die portale Strombahn, manifestiert sich die Druckerhöhung vor dem insuffizienten rechten Herzen bei der Stauungszirrhose schon sehr früh in den Symptomen des portalen Hochdruckes. Demgegenüber bleibt die chronisch gestaute Leber lange funktionell suffizient, ebenfalls im Gegensatz zu den Folgezuständen, die wir für die portale Zirrhose anderer Genese als charakteristisch gefunden haben.

Trotz des in sich geschlossenen Bildes der Stauungszirrhose sollte sie dennoch nicht von den übrigen Arten der portalen Zirrhosen getrennt werden. Ihre regelmäßige Struktur und die septale Abgrenzung von "Portal-läppchen" weisen auf einen systematischen, grundsätzlich nur an bestimmten Orten des intrahepatischen Gefäßsystems und des Parenchyms begrenzten stattfindenden Umbauprozess hin. Damit ist das wesentliche Charakteristikum einer portalen Zirrhose erfüllt.

Bei der Stauungszirrhose haben wir es vorwiegend mit einer zentralen Läppchenfibrose zu tun. Die Bezeichnung "portal" wäre nur gerechtfertigt, wenn wir bei einer Zirrhose grundsätzlich nur mit einem auf das periportale, peripherazinäre Gebiet beschränkten Umbau- und Proliferationsprozeß zu rechnen hätten. Diese Forderung trifft übrigens auch für die meisten anderen "portalen" Zirrhosen nicht zu. Daher möchten wir den von POPPER statt dessen vorgeschlagenen Terminus "septale" Zirrhose für geeignet halten, das Wesen der zugrundeliegenden Prozesse treffend zu charakterisieren. Einer Einordnung der Stauungszirrhose stehen unter diesem Gesichtspunkt auch keine Bedenken gegenüber.

Das durch funktionell-klinische und gegebenenfalls ätiologisch-anamnestische Daten komplettierte morphogenetische Klassifizierungsprinzip wird vor allem den Bedürfnissen der Klinik gerecht. Sie ermöglicht die Nutzbarmachung histologischer Befunde aus Biopsien für Prognose und Therapie von Lebererkrankungen. Nur die Adäquanz solcher morphologischer Untersuchungsergebnisse rechtfertigt die routinemäßige Durchführung von Eingriffen zur Gewinnung des Gewebsmaterials. Mit unseren vergleichenden, epikritisch-anamnestischen Untersuchungen haben wir versucht, die hinsichtlich einer idealen Koordinierung morphologischer und klinischer Befunde noch offenen Probleme darzulegen und sie einer Lösung näher zu bringen.

Es ist bezeichnend für das Wesen der Leberzirrhose, daß das primär schädigende Agens der chronischen, progressiven Leberumbauveränderungen zumeist unerkannt bleibt. So konnte bei den 150 von uns untersuchten Todesfällen mit Leberzirrhose nur in 40% die Ätiologie anhand der Anamnesen geklärt oder wahrscheinlich gemacht werden. Die Frage, ob den morphologischen Formen der postnekrotischen, septalen und biliären Zirrhose eine bestimmte, für sie charakteristische Ätiologie zugeordnet werden kann, konnte im großen und ganzen bejaht werden. Es wird eine vordringliche Aufgabe klinischer und vergleichender anatomisch-pathologischer Untersuchungen bleiben, folgende Zusammenhänge, die nach unseren epikritisch-anatomischen Untersuchungen wahrscheinlich sind, weiterhin zu erhärten und zu sichern.

1. Hämochromatose und chronische Leberstauung haben stets eine septale Zirrhose zur Folge.
2. Alkoholabusus führt meistens zur septalen Zirrhose.
3. Eine benigne Virushepatitis geht, falls sie überhaupt zur Zirrhoseentstehung Anlaß gibt, in eine septale Zirrhose über.
Eine subakute und chronische maligne Virushepatitis führt zur postnekrotischen Zirrhose.
4. Auf dem Boden einer Dystrophie kann gleich häufig eine septale und eine postnekrotische Zirrhose auftreten.

5.. Die biliären Zirrhosen gehen fast ausschließlich auf einen Verschuß der extrahepatischen Gallenwege zurück, sie entsteht jedoch nur dann, wenn gleichzeitig eine ascendierende intrahepatische Cholangitis besteht.

Weniger Schwierigkeiten als die Aufdeckung der Ätiologie der Leberzirrhose bereitet heutzutage die Erhebung des Funktionszustandes, so daß unsere diesbezüglichen vergleichenden Untersuchungen als weitgehend gesichert anzusehen sind. Da die vorliegenden Untersuchungen epikritischer Natur sind und unter Heranziehung des Obduktionsmaterials vorgenommen wurden, erhärten sie unsere Aussage zur Prognose der Leberzirrhose.

Bei einer biliären Zirrhose wird der Krankheitsverlauf im allgemeinen immer vom Grundleiden bestimmt. Nicht der Leberumbau führt zu einer tödlichen Komplikation, sondern dessen Ursache, etwa ein Pankreaskopfkarcinom, das zum Anlaß einer Stenose des Ductus choledochus und zur ascendierenden intrahepatischen Cholangitis wurde. Anders liegen die Verhältnisse bei der postnekrotischen und der septalen Zirrhose. Hier ist die Prognose quoad vitam in erster Linie abhängig von dem Leberumbau, dessen histologische Charakteristika und dessen Progressivität den klinischen Symptomenkomplex und die Lebensdauer des Patienten bestimmen. Nach unseren vergleichenden Untersuchungen ist die Prognose einer postnekrotischen Zirrhose ungünstiger als die einer septalen Zirrhose. Diese Form der Leberzirrhose zeigt die stärkste Progressivität der Leberumbauveränderungen. Dementsprechend wiesen die postnekrotischen Zirrhosen bei unseren epikritischen Erhebungen die kürzesten Anamnesen auf und führten zu den schwersten klinischen Bildern mit Leberinsuffizienz und mit portalem Hochdruck. Die septalen Zirrhosen scheinen erst nach längerem Krankheitsverlauf zu Komplikationen zu führen, die sich dann in erster Linie aus dem erhöhten portalen Druck ergeben.

Die rechtzeitige Diagnose des Zirrhosetypes ermöglicht dementsprechend die Anwendung einer zweckmäßigen Therapie zur Verhütung der Komplikationen.

Eine wissenschaftlich ausgerichtete Heilkunst, die seit der Medizinschule des Hippokrates von Kos und der Alexandriner ihre Erfolge zum großen Teil einer anatomisch kontrollierten Krankheitsbeobachtung und darauf aufgebauter gezielter Behandlungsmethoden verdankt, kann auch heute den modernen Erfordernissen der Prognose, Therapie und Diätetik der Leberkrankheiten nur unter Einsatz aller zur Verfügung stehenden diagnostischen Methoden einschließlich der gezielten Leberbiopsie gerecht werden. Dies ist insbesondere dann der Fall, wenn die Deklarierung gestaltlicher Veränderungen des Lebergewebes auf einem funktionell-pathologischen und morphogenetischen Klassifizierungsprinzip beruht, das pathogenetische Hintergründe erfaßt, sich ätiologisch-anamnestischen und funktionell-klinischen Daten gegenüber als adäquat erweist, sowie der Erfordernis einer notwendigen Voraussage und damit einer weitmöglichen Prophylaxe gegenüber drohenden Komplikationen gerecht wird.

C) Zusammenfassung

Alle seit LAENNEC unternommenen Einteilungsversuche der Leberzirrhosen werden den Erfordernissen sowohl der Klinik als auch der wissenschaftlichen Forschung nicht gerecht.

Neue Nomenklaturvorschläge des 5. Panamerikanischen Kongresses für Gastroenterologie in Havanna 1956 haben Eingang in die anglo-amerikanische Zirrhose-Literatur gefunden. Ihre Brauchbarkeit wird bei der Klassifikation von 150 im Pathologischen Institut des Städtischen Krankenhauses Moabit während der Jahre 1959 - 1961 obduzierten Todesfälle mit Leberzirrhose geprüft und dargestellt.

Die vorgeschlagene Einteilung und Benennung der Leberzirrhosen ist für den Kliniker und Morphologen in gleichem Maße anwendbar. Durch ihren internationalen einheitlichen Gebrauch ist erstmalig die Gelegenheit gegeben, sich über ein kompliziertes Problem zu verständigen und verschiedene Untersuchungsergebnisse einwandfrei zu vergleichen.

LITERATUR

- AXENFELD, H. und
BRASS, K.:
Weitere Beiträge zur Morphogenese der
Hepatitis epidemica insbesondere zur
Frage der Hepatitis epidemica sine ictero.
Frankfurt, Z. Path., 58 : 220 (1944).
- BECKMANN, K.:
Die Krankheiten der Leber und Gallenwege.
In: v. BERGMANN, G., FREY, W. und
SCHWIEGK, H.: Handb. d. inn. Med., 111/2,
4. Aufl.: p. 822. Springer, Berlin-Göt-
tingen-Heidelberg 1953.
- BÖRNER, P.:
Die Einteilung und Benennung der Leber-
zirrhosen. In: Virch. Arch. path. Anat.
33 : 269 (1960).
- BÜCHNER, F.:
1) Spez. Path., Urban u. Schwarzenberg,
München-Berlin 1955.
2) Allg. Path., 4. Aufl., Urban u. Schwarzen-
berg, München-Berlin 1956.
- CRUVEILHIER, J.:
Traite d'anatomie pathologique general.
Vol. 111, p. 222-227. Bailliere, Paris 1856.
- DIEPGEN, P.:
Geschichte d. Med., 1/117 (1923)
Geschichte d. Med., 11/42 (1914)
- ELIAS, H. und
POPPER, H.:
Histodynamik der Leberzirrhose.
Acta hepat., 4 : 1/189 (1956).
- EPPINGER, H.:
Die Leberkrankheiten. Springer, Berlin
1937.
- FISCHER, W.:
Die Ätiologie der Geschwülste. In:
BÜCHNER, F., LETTERER, E.,
ROULET, F. Hdb. d. allg. Path., 6/3, 368
(1956).
- GHON, A.:
Leber, Gallenblase und Gallenwege,
Pankreas. In: ASCHOFF, L.: Lehrb. d.
allg. Path. u. path. Anat., 8. Aufl., Bd. 11,
p. 789 ff. Fischer, Jena 1936.
- HANOT, V.:
Etude sur une forme de cirrhose hyper-
trophique de foie
Med. Thèse, Paris 1875.
- HAMPERL, H.:
1) Path.-hist. Prakt. Springer 1942.
2) Lehrb. d. allg. Path. u. der Path. Anat.
24./25. Aufl. p. 513, Springer, Berlin-
Göttingen-Heidelberg 1960.

- HIMSWORTH, H. P.: Lectures on the liver and its diseases. Comprising the Lowell Lectures delivered at Boston, Mass. in March 1947. Univ. Press, Cambridge, Mass. 1947.
- HOLLE, G.: Die gegenwärtige Vorstellung über die gestaltliche und funktionelle Organisation der Leber. Acta hep. 3 : 1/135 (1955).
- KALK, H.: Cirrhose und Narbenleber, Enke, Stuttgart 1957.
- KETTLER, H.: Die Leber: In: KAUFMANN, E.: Lehrb. d. spez. path. Anat. 11. und 12. Aufl., Bd. 11, p. 1134/1155. W. de Gruyter, Berlin 1958.
- KÖHN, K.: Der primäre Leberkrebs, Springer, Berlin 1955.
- KLOOS, K.: Morphologie und Pathogenese der wichtigsten Leberkrankheiten. W. Scheunung, Marktheidenfeldt/Main 1959.
- KRETZ, R.: Leberzirrhose. Verh. dtsch. path. Ges., p. 54. Fischer, Jena 1905.
- LAENNEC, R. Th. H.: Traite de l'auscultation medicale et des maladies des paumons et du coeur etc. Paris 1819.
- MALLORY, T.: The Pathology of Epidemic Hepatitis. J. Amer. med. Ass. 134 : 655 (1947).
- MEISTER, K. P.,
SZANTO, P. B.,
SCHOOLMAN, H.: Quantitative Morphologic Evaluation of Postnecrotic cirrhosis. Virch. Arch. 336/5 : 427 (1963).
- NAUNYN: Leberzirrhose. Verh. dtsch. path. Ges., p. 54 Fischer, Jena 1905.
- PAVEL, I. und
CIMPEANU, S.: Der Ikterus durch intrahepatische Cholestase. Münch. med. Wschr. 1963/1 : 41.
- POPPER, H.: Cirrhosis. In: Clin. Symp. Ciba Pharmaceutical Products (1956).
- POPPER, H. und
SCHAFFNER, F.: Liver: Structure and Function. p. 278 ff. Mc Graw-Hill Book Company, Inc. New York-Toronto-London (1957).

- Report of the "Board For Classification and Nomenclature of Cirrhosis of the Liver". In: Gastro-Enterologie 31, 2 : 213. Williams & Wilkins Company, Baltimore, USA 1956.
- ROBBERS, H. und
RÜMELIN, K.: Fettleber-Zirrhose. Acta hep. 3 : 1/102 (1955).
- RÖSSLE, R.: Entzündungen der Leber. In: HENKE, F. und LUBARSCH, O.: Hdb. d. spez. path. Anat. u. Hist. V, 1. Teil, p 243 ff. Springer, Berlin 1930.
- RÜMELIN, K.: Fettleber-Zirrhose. Acta hep. 3 : 1/217 (1955).
- THALER, H.: Über atypische Verlaufsformen der Virushepatitis und ihr morphologisches Bild. Acta hep. 3 : 1/299 (1955).
- THALER, H.: Über die Histologie und den pathomorphologischen Ablauf der Virushepatitis. Acta hep. 4 : 1/1 (1956).

LEBENS LAUF

Am 31. März 1938 wurde ich, Wolfgang Busch, in Berlin-Spandau geboren. Meine Schulausbildung erhielt ich in meiner Heimatstadt, in der ich auch 1957 an der Hans - Carossa-Schule meine Reifeprüfung ablegte. Im Herbst desselben Jahres immatrikulierte ich mich an der Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin.

Nach 10 Studiensemestern in Berlin und 1 Studiensemester in Innsbruck habe ich am 18. September 1963 vor dem Ausschuß für die Ärztliche Prüfung in Berlin die ärztliche Prüfung bestanden.

